

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

179

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

B. KREIS *Boris*

Ancien interne des Hôpitaux de Paris.

Né le 9 Novembre 1907, à Vinitsa (Russie).

La Maladie d'Armstrong
CHORIO = MÉNINGITE LYMPHOCYTAIRE
Une nouvelle entité morbide ?

Travail du Service de M. le Professeur G. GUILLAIN

Clinique neurologique de la Salpêtrière.

et du Laboratoire du D^r P. LÉPINE

Institut Pasteur

Président : G. GUILLAIN, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE J.-B. BAILLIÈRE ET FILS

19, RUE HAUTEFEUILLE

1937

LA MALADIE D'ARMSTRONG

CHORIO-MÉNINGITE LYMPHOCYTAIRE

Une nouvelle entité morbide ?

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

B. KREIS

Ancien interne des Hôpitaux de Paris.

Né le 9 Novembre 1907, à Vinitsa (Russie).

La Maladie d'Armstrong
CHORIO - MÉNINGITE LYMPHOCYTAIRE
Une nouvelle entité morbide ?

Travail du Service de M. le Professeur G. GUILLAIN

Clinique neurologique de la Salpêtrière.

et du Laboratoire du D^r P. LÉPINE

Institut Pasteur

Président : G. GUILLAIN, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE J.-B. BAILLIÈRE ET FILS

19, RUE HAUTEFEUILLE

1937



I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Laignel-Lavastine.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
Clinique médicale	{ LOEPER.
	{ CARNOT.
	{ CLERC.
	{ Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	{ CUNÉO.
	{ GOSSET.
	{ GREGOIRE.
	{ LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	{ BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	{ COUVELAIRE.
	{ JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Cardiologie clinique	LAUBRY.
	{ HOVELACQUE
Professeurs sans chaire	{ MULON.
	{ OLIVIER.
	{ VERNE.

II. — AGRÈGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE.	Pathologie chirurgi- cale.	LEMAIRE	Pathologie expéri- mentale.
BARIETY.	Pathologie médicale.	LEVEUF.	Pathologie chirurgi- cale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.	M ^{lle} J. LÉVY	Pharmacologie.
BERNARD (Etienne)	Pathologie médicale.	LÉVY-VALENSI	Neurologie et Psychia- trie.
BESANÇON (Justin)	Hydrologie.	MENEGAUX	Pathologie chirurgi- cale.
BOULIN	Pathologie médicale.	MOLLARET	Pathologie médicale.
BULLIARD.	Histologie.	MOREAU.	Pathologie médicale.
CATHALA.	Pathologie médicale.	MOULONGUET	Pathologie chirurgi- cale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
COSTE.	Pathologie médicale.	OBERLING	Anatomie patholo- gique.
DOGNON.	Physique.	PETIT-DUTAILLIS.	Pathologie chirurgi- cale.
FEY	Urologie.	PIÉDELIEVRE	Médecine légale.
FUNCK.	Pathologie chirurgi- cale.	PORTES	Obstétrique.
GALLIARD.	Parasitologie.	RENARD	Ophtalmologie.
GASTINEL	Bactériologie.	RICHET	Physiologie.
DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.	SANNIÉ	Chimie biologique.
DE GENNES	Pathologie médicale.	SÈNÈQUE	Pathologie chirurgi- cale.
GAYET.	Physiologie.	TROISIER	Pathologie expéri- mentale.
GIROUD	Histologie.	TURPIN	Pathologie médicale.
HAGUENAU	Pathologie médicale.	VIGNES	Obstétrique.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngol.	WILMOTH.	Pathologie chirurgi- cale.
HAZARD	Pharmacologie.		
HUGUENIN.	Anatomie patholog.		
JOANNON	Hygiène.		
LACOMME	Obstétrique.		
LANTUEJOUL	Obstétrique.		
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.		
LELONG.	Pathologie médicale.		

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens.

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgi- cale.	LEROUX.	Anatomie patholo- gique.
BUSQUET	Pharmacologie.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.	PHILIBERT	Bactériologie.
GUENIOT	Obstétrique.	VAUDESCAL.	Obstétrique.
LARDENNOIS	Pathologie chirur.		

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	BASSET
AUBERTIN. . .		BROCQ.
BRULÉ.		CADENAT
CHABROL		GATELLIER . . .
CHIRAY		HEITZ-BOYER . .
DONZELOT. . . .		MOURE
DUVOIR		QUENU
LIAN.		SCHWARTZ . . .
VALLÉRY-RADOT .		VELTER.
(Pasteur)		
SÉZARY		
MM.		
ECALLE	} Clinique obstétricale.	
LE LORIER		
LEVY-SOLAL . . .		
METZGER		

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé . .	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEILL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549924_0053

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A TOUS LES MIENS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

LE PROFESSEUR GEORGES GUILLAIN

Professeur de Clinique des Maladies du Système Nerveux,
Médecin de la Salpêtrière,
Membre de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'honneur.

A LA MÉMOIRE DE MON MAITRE

LE PROFESSEUR LÉON BERNARD

A MON MAITRE

LE DOCTEUR P. LÉPINE

Chef-adjoint du Service de la Rage à l'Institut Pasteur.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage

1926-27 MONSIEUR LE PROFESSEUR LEJARS (*in memoriam*)
MONSIEUR LE PROFESSEUR BAUDOIN

Externat

1928 MONSIEUR LE DOCTEUR CHIFOÏIAU
1929 MONSIEUR LE DOCTEUR PISSAVY (*in memoriam*)
MONSIEUR LE PROFESSEUR ACHARD
1930 MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN

Internat bénévole

1931 MONSIEUR LE DOCTEUR MILIAN
1932-33 MONSIEUR LE PROFESSEUR DEBRÉ
MONSIEUR LE PROFESSEUR LAUBRY

Internat

1933-34 MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉON BERNARD
(in memoriam)
1934-35 MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUVOIR
1935-36 MONSIEUR LE DOCTEUR WEILL-HALLÉ
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ET. BERNARD
1936-37 MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN

A MES MAITRES DE L'INSTITUT PASTEUR

MONSIEUR R. LEGROUX
MONSIEUR G. RAMON

A MES AUTRES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. MOLLÂRET

MONSIEUR LE DOCTEUR A. TZANCK

MONSIEUR LE DOCTEUR L. POLLET

Médecins des Hôpitaux.

MESSIEURS LES DOCTEURS F. COSTE, A. LEMAIRE

Agrégés, Médecins des Hôpitaux

MESSIEURS LES DOCTEURS A. ESCALIER, R. GARCIN

M. HAMBURGER, F. LAYANI, M. LAMY, J. MARIE

J. PARAF, N. PERON, E. PICHON

Médecins des Hôpitaux.

MONSIEUR LE DOCTEUR G. POIX

MESSIEURS LES DOCTEURS I. BERTRAND, II. BONNET

M. MAXIMIN, F. TRIBOULET, D. ROUTIER

LA

MALADIE D'ARMSTRONG

CHORIO-MÉNINGITE LYMPHOCYTAIRE

Une nouvelle entité morbide ?

INTRODUCTION

Un nouvel agent infectieux, pathogène pour l'homme a été récemment isolé en Amérique par Charles Armstrong et R. D. Lillie et dénommé par eux « virus de la chorio-méningite lymphocytaire ».

Il n'est possible aujourd'hui que d'entrevoir l'intérêt d'une telle découverte, mais d'ores et déjà il est permis d'affirmer qu'elle dépasse le cadre d'une simple constatation de laboratoire, d'une trouvaille de bactériologie zoologique. Les confirmations multiples et presque immédiates qu'elle a suscité en témoignent ; les caractères propres de ce nouveau virus, son neurotropisme facultatif, sa présence dans les humeurs des animaux infectés lui réservent une place singulière parmi les agents pathogènes infra-visibles. L'importance qu'il peut présenter en pathologie ressort de sa diffusion dans les espèces les plus variées et de sa mise en évidence chez l'homme, avec des conditions de rigueur expérimentale certaine, dans les régions les plus éloignées des États-Unis, en Angleterre, peut-être aussi en Afrique et sans doute à Paris. La connaissance de ce nouvel agent infectieux a déjà ouvert des horizons pathogéniques ou étiologiques imprévus dans les réactions méningées de la vaccination anti-amari, comme dans certaines ménin-

1

gites lymphocytaires dont l'origine restait mystérieuse. La variété des lésions expérimentales qu'il provoque, la multiplicité de ses localisations viscérales, témoignent de l'ampleur possible, encore insoupçonnée, de son rôle.

Nous nous proposons d'apporter une contribution à la connaissance du virus de la chorio-méningite lymphocytaire et de ses déterminations morbides en pathologie humaine.

..

Nous apportons, dans la partie expérimentale de ce travail, l'essentiel des recherches entreprises depuis un an par le D^r P. Lépine sur le virus chorio-méningitique, et auxquelles il a bien voulu nous associer. Elles ont été poursuivies par lui-même ou sous sa direction constante, avec l'aide infatigable et précieuse de sa dévouée collaboratrice, M^{lle} V. Sautter.

Cette étude porte sur près de 2.000 souris, sur 21 singes dont un chimpanzé, sur un porc, sur de nombreux cobayes, des lapins, des hamsters, des rats, des furets, des chats, des embryons de poule. Nous relaterons aussi les résultats de notre étude expérimentale chez l'homme et de nos investigations dans de nombreux cas cliniques, dont 29 de méningite lymphocytaire.

..

Nous ne nous dissimulons pas que l'essai de synthèse que nous tentons aujourd'hui est encore prématuré. Bien des incertitudes subsistent, tant sur l'identification des souches du virus que sur leurs propriétés biologiques. Le nombre des cas cliniques qu'on peut rapporter à leur action pathogène est encore des plus restreints; une série heureuse, une modification technique peuvent du jour au lendemain en multiplier les observations, et bouleverser notre conception clinique. Assez de points sont cependant acquis pour permettre de demander dès aujourd'hui un droit de cité en pathologie pour le virus d'Armstrong. Son étude pose devant nous les plus passionnants problèmes de pathologie générale : celui des

affections inapparentes et de leurs réveils, celui des sensibilités électives de certains tissus. Elle nous fait pénétrer dans ce monde des agents pathogènes invisibles dont la clinique nous fait pressentir chaque jour l'infinie diversité; virus si étroitement attachés à la vie cellulaire qu'on peut s'émerveiller d'avoir pu réussir à surprendre même quelques-uns de leurs secrets.

*
*
*

A seuil de cette étude nous avons un devoir de gratitude à remplir envers nos maîtres qui nous en ont permis la réalisation.

Envers le professeur Georges Guillaïn dont la pathologie infectieuse du système nerveux a toujours été une des préoccupations constantes et à l'instigation de qui nous avons poursuivi ce travail.

Envers le professeur Robert Debré, dont nous fûmes le moniteur de bactériologie à la Faculté de médecine, et envers nos maîtres de l'Institut Pasteur, MM. Legroux et Ramon, qui nous ont guidé dans nos premières recherches scientifiques.

Envers ceux dont la bienveillance nous a fourni une partie du matériel clinique que nous avons utilisé : le professeur Binet, le D^r Cain, le professeur agrégé Chabrol, le professeur Fiessinger, le D^r Garcin, le D^r Gautier, le professeur agrégé De Gennes, le D^r Huber, le D^r Lesné qui nous a confié une observation inédite, le D^r J. Marie, le D^r Milhit, le D^r Pagniez, le D^r Rivet, le professeur agrégé Troisier qui nous ont permis de suivre certains cas dans leur service ou nous ont confié les sérums de leurs anciens malades, et envers nos collègues internes des hôpitaux.

Mais nous avons une dette spéciale de reconnaissance envers le professeur agrégé Mollaret et surtout envers le D^r Lépine qui nous a si largement ouvert son laboratoire. Il nous a initié au maniement des virus, il a mis son matériel à notre disposition avec une générosité sans égale; ce qu'il peut y avoir de meilleur dans ce travail est son œuvre.

.
.

Il nous reste à justifier le titre de ce travail.

Armstrong et Lilie avaient dénommé l'affection qu'ils observaient chez le singe «chorio-méningite lymphocytaire » expérimentale, ce qui rappelait ses caractères histologiques essentiels.

En réalité nous verrons que l'atteinte des plexus choroïdes est loin d'être constante et que la méningite même n'est pas toujours la lésion dominante. Suivant l'animal en cause, suivant la voie d'inoculation, le tableau anatomo-pathologique peut être très différent.

Mais le terme de chorio-méningite, s'il peut à la rigueur être conservé pour l'affection expérimentale, est à la fois trop précis et trop restrictif en pathologie humaine. Trop précis histologiquement car on ne connaît pas chez l'homme de lésions choroïdiennes analogues à celles qu'entraîne l'inoculation intracérébrale chez le singe ou chez la souris. Trop restrictif en clinique car nous montrerons que le cadre de l'affection déborde largement celui des syndromes méningés lymphocytaires. Aussi proposons-nous pour la désigner, rendant un juste hommage à une découverte que nous croyons féconde, le terme plus compréhensif de maladie d'Armstrong.

HISTORIQUE

Le 2 novembre 1933 à son laboratoire de Washington, Charles Armstrong réalisait le sixième passage sur le singe d'un virus obtenu à partir du cerveau d'un sujet mort à Saint-Louis pendant l'épidémie d'encéphalite. Mais cette fois les signes cliniques furent tout différents de ceux des précédentes inoculations; l'examen histologique montra une infiltration spéciale des méninges et des plexus choroïdes; les mêmes symptômes et les mêmes lésions furent reproduits en série: Armstrong se trouvait en présence d'un agent pathogène inconnu jusqu'alors. Avec R. D. Lillie il en fait une étude très poussée; il reconnaît la transmissibilité à la souris; il pose d'emblée la question de la parenté de l'affection expérimentale avec les méningites lymphocytaires observées en clinique humaine (31 août 1934). Bientôt il peut isoler deux nouvelles souches de ce même virus; avec Wooley, puis avec Dickens, il se livre à une vaste enquête sérologique et montre l'existence de propriétés neutralisantes dans le sérum de sujets guéris de méningites lymphocytaires. Ses collaborateurs et lui poursuivent l'étude histo-bactériologique de ce nouvel agent infectieux.

Vers la même époque (mars 1935), Erich Traub, au cours de recherches sur l'encéphalomyélite des équidés et le hog choléra, observe une curieuse affection dont sont atteintes les souris utilisées au laboratoire de Princeton (New-Jersey). Il montre qu'elle est due à un virus auquel il consacre de remarquables travaux et dont il reconnaît l'identité avec celui qu'avaient isolé Armstrong et Lillie.

Deux mois plus tard, Th. M. Rivers et T. F. Mc Nair Scott

annoncent avoir isolé à partir du liquide céphalo-rachidien de deux sujets atteints de méningite lymphocytaire deux souches d'un virus qui s'identifie lui aussi avec ceux d'Armstrong et de Traub.

De son côté en Angleterre, G. M. Findlay avait isolé en 1934, à partir d'une souris porteuse d'une tumeur greffée et exposée au radium, un virus qui s'avère semblable aux précédents; avec Alcock et Stern il retrouve un agent infectieux analogue dans le liquide céphalo-rachidien de deux sujets présentant un syndrome neurologique aigu avec réaction méningée (mars 1936).

En France, la première mention d'un rôle pathogène possible du virus d'Armstrong est faite par P. Mollaret à l'occasion d'un syndrome méningé aigu observé chez un sujet vacciné contre la fièvre jaune avec une souche murine. Cet auteur montre que le virus amaril ne peut être incriminé dans son observation et apporte des confirmations expérimentales à l'hypothèse qu'il soulève du rôle du virus chorio-méningitique.

P. Lépine et M^{lle} V. Sautter, au cours de recherches entreprises sur la rougeole, rencontrent chez les souris inoculées des lésions histologiques spéciales qu'ils montrent dues à un virus parasitant à ce moment leur élevage. Ce virus s'apparente étroitement par tous ses caractères avec ceux des auteurs américains et anglais; son étude constituera l'essentiel de ce travail.

Peu après, à Tunis, J. Laigret et R. Durand retrouvent un agent pathogène vraisemblablement très voisin dans les souris de leur élevage et l'isolent de deux cas humains. Ils en montrent l'extrême diffusion et en étudient l'action chez l'homme par inoculation à des sujets volontaires.

E. Lesné et Y. Boquien dans leur rapport au XXIV^e Congrès Français de Médecine discutent les parentés possibles de la chorio-méningite et des méningites lymphocytaires. Ils annoncent les résultats de l'inoculation du liquide céphalo-rachidien d'un de leurs malades dont nous apportons plus loin les protocoles et l'observation inédite.

Tout récemment enfin (octobre 1936) P. Durand, P. Giroud,

E. Larrivé et A. Mestrallet isolent un virus spécial d'un type de méningite lymphocytaire connu depuis quelques années sous le nom de méningite des porchers; ils rapportent les observations de nombreux passages consécutifs chez l'homme. Bien qu'il s'agisse certainement d'un virus différent de celui d'Armstrong, l'ensemble de ses caractères permet cependant de l'en rapprocher.

Deux ans à peine après la publication de sa découverte dans une modeste revue d'hygiène américaine, le virus d'Armstrong s'impose à l'attention du monde médical, tant par la variété des travaux qu'il a suscités que par l'importance des résultats qu'ils consacrent.

ÉTUDE BACTÉRIOLOGIQUE

Nous allons étudier les caractéristiques du virus chorio-méningitique telles qu'elles ressortent des publications des différents auteurs et des recherches poursuivies dans le laboratoire du D^r Lépine.

Notre expérimentation a porté principalement sur la souche isolée à Paris chez la souris par P. Lépine et M^{lle} Sautter (souche Paris). Nous avons eu également entre les mains des souches anglaises et américaines dues à l'amabilité du D^r Findlay (souche Armstrong, souches Westcott et N), ce qui nous a permis de vérifier l'identité de ces différentes souches. Sauf mention contraire toutes ces inoculations ont été effectuées avec la souche Paris.

Notre étude a porté sur un matériel suffisamment large pour nous permettre de donner une description personnelle de l'affection; nous noterons les points sur lesquels nos résultats ont paru en désaccord avec ceux des précédents auteurs.

Nos techniques ne diffèrent pas des techniques courantes.

Le matériel virulent est constitué par la partie antérieure du cerveau des animaux inoculés, broyée à l'aide d'agitateurs en verre et émulsionnée dans l'eau physiologique à 9 p. 1.000, le titre des émulsions habituelles varie du 1/10 au 1/20. Pour qu'un cerveau puisse être utilisé pour les passages trois conditions doivent être remplies:

- les animaux doivent être morts dans les délais normaux;
- la culture du cerveau doit être restée stérile;
- l'examen histologique de la portion restante du cerveau doit avoir montré des lésions caractéristiques. Cette condition est capitale; en aucun cas il n'est permis de s'en dispenser.

L'inoculation intracérébrale est pratiquée chez la souris de la façon suivante : l'animal est maintenu par la main gauche sur un treillis métallique, la queue fixée entre les trois derniers doigts et la paume, la tête immobilisée entre le pouce et l'index qui appuient en avant de la racine des pattes antérieures. Le point d'inoculation est situé un peu en dehors de la ligne médiane, sur un tracé qui réunit l'oreille à l'œil opposé; l'aiguille doit être légèrement oblique en avant. Nous utilisons une aiguille de 1 centimètre de long et de 5/10 de millimètre de diamètre montée sur une seringue de Barthélémy; après désinfection à l'alcool on injecte le contenu d'une division de la seringue ($1/48 \text{ cm}^3$). Chez le cobaye, le hamster, le furet, le lapin on se sert préalablement d'un perforateur; chez le singe il faut utiliser un trépan. Sauf mention contraire tous les passages et les inoculations d'épreuve sont pratiqués par voie intracérébrale.

Chez les animaux morts ou sacrifiés, le cerveau est toujours prélevé stérilement et séparé en deux portions par une coupe frontale ou légèrement oblique en arrière passant par la circonvolution de l'hippocampe. Un fragment de la partie antérieure est mis en culture; le reste est conservé soit en congélation à -4° environ, soit à la glacière ($+4^\circ$ à $+6^\circ$ environ) en glycérine (nous utilisons la glycérine phosphatée suivant la formule de P. Lépine). La partie postérieure est fixée dans le Bouin ou le fixateur au sublimé acétique dont P. Lépine a montré les avantages¹; sauf exception la coloration utilisée est celle à l'hémalun-éosine (hémalun acide de Mann).

Nous envisagerons successivement :

L'action pathogène de notre souche dans les différentes espèces animales.

L'histologie pathologique de l'affection.

Les caractères biologiques propres de l'agent infectieux.

Sa circulation et sa distribution dans l'organisme.

Les réactions d'immunité qu'il provoque.

1. P. LÉPINE et M^{lle} SAUTTER. Méthode de fixation histologique rapide et colorations cytologiques du névraxe. *Bull. d'Hist. appliquée à la physio. et à la patho.*, 1936, XIII, n° 6, p. 287.

LE VIRUS D'ARMSTRONG EN PATHOLOGIE ANIMALE

Nous envisagerons successivement l'action du virus d'Armstrong chez les rongeurs, les oiseaux, les singes.

I — LA MALADIE DE LA SOURIS BLANCHE

A. — LA MALADIE EXPÉRIMENTALE

C'est par l'étude de la maladie provoquée chez la souris qu'il convient d'entreprendre la description de la chorio-méningite lymphocytaire. La susceptibilité de cet animal est en effet très grande lorsqu'on dispose d'un élevage non infecté; c'est, dans toutes nos expériences, le témoin de choix pour vérifier la virulence du matériel injecté en raison de l'authentification certaine que permet l'examen histologique.

Inoculation intracérébrale.

Elle réalise un tableau particulièrement caractéristique, toujours semblable à lui-même, et dont les signes cliniques peuvent permettre à eux seuls d'identifier l'affection. Les descriptions des différents auteurs se répètent presque mot pour mot. Après plusieurs centaines d'inoculations virulentes nous ne pouvons que les reproduire.

Les premiers jours après l'inoculation les souris ne présentent aucun symptôme et ne peuvent en rien se différencier de souris normales. Cette période d'incubation a une durée remarquablement fixe : le 7^e jour les symptômes apparaissent; parfois

cependant ils sont retardés de 1 ou 2 jours ; il est tout à fait exceptionnel de les voir survenir plus tôt, bien que les auteurs signalent des durées de 5 à 12 jours, peut-être en rapport avec la virulence du matériel injecté.

Lorsque la maladie se déclare, la souris reste à l'écart dans son cristallisoir au lieu de le parcourir agilement en tous sens ; lorsqu'on la dérange elle paraît moins vive. Son poil est sale et hérissé ; la dyspnée ne nous a pas paru rare. Il faut alors pratiquer la manœuvre qui consiste à tenir l'animal suspendu par la queue en lui faisant subir au besoin quelques rotations sur lui-même : on le voit effectuer une série de mouvements convulsifs très rapides des pattes antérieures et postérieures et la main ressent une sensation assez spéciale de tremblement facilement différenciée de celle que fournit une souris normale. Mais cette manœuvre peut encore déclencher l'apparition du signe caractéristique de l'affection : la crise tonique. Les pattes postérieures sont rigides, en extension forcée, ainsi que la queue ; les pattes antérieures peuvent être touchées par la contracture, mais plus souvent elles sont épargnées et s'agitent convulsivement ; chez le mâle l'érection et l'éjaculation peuvent se voir pendant la crise. Si on laisse tomber l'animal au cours de l'accès, il reste souvent étendu sur le flanc, les pattes postérieures raides et étendues, la colonne vertébrale fortement infléchie, donnant à l'animal un aspect bossu. Si l'animal meurt au cours de la crise, ce qui est très fréquent, la rigidité cadavérique fixe cette attitude et, comme le montre notre cliché (fig. 1) le diagnostic de l'affection se fait à la seule vue du corps. D'autres fois la souris survit à son accès convulsif ; on peut la voir se remettre debout, se traîner sur la table ou rester immobile la queue animée de secousses rapides comme le montre notre deuxième cliché (fig. 2). Bientôt elle recommence à aller et venir normalement et il faut attendre quelque temps avant de pouvoir provoquer un nouvel accès. Cette véritable crise d'épilepsie peut d'ailleurs survenir spontanément et il est très fréquent de trouver les souris mortes raidies dans l'attitude caractéristique. On peut aussi voir certains animaux sauter brusquement çà et là dans le cristallisoir, tomber sur le dos et

présenter une crise convulsive. Mais quelle que soit la durée de survie on n'observe guère de signes paralytiques. Les souris qui ont présenté des convulsions succombent pratiquement toutes; il n'est pas rare non plus de trouver mortes précocement dans le cristallisoir des souris qui n'avaient montré aucun symptôme. Parmi celles qui sont simplement malades quelques-unes pourront survivre; en pratique elles ne meurent plus lorsqu'elles ont franchi le 12^e jour. La preuve de l'infection



Fig. 1. — Attitude caractéristique du cadavre de la souris.

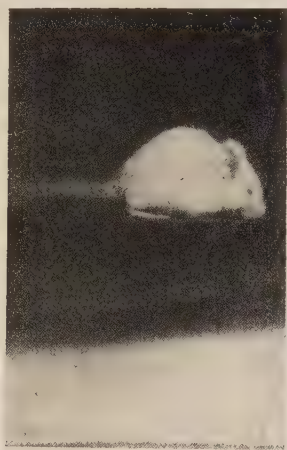


Fig. 2. — Crise convulsive de la souris (remarquer le tremblement de la queue).

qu'elles ont subies ne peut plus alors être donnée, comme nous le verrons, que par l'inoculation de leur sang après ponction cardiaque (méthode dangereuse et infidèle); par leur résistance vis-à-vis d'une réinoculation ultérieure; ou mieux par l'examen histologique du cerveau de l'animal sacrifié vers le 12^e jour et les passages en série. C'est à cette dernière méthode qu'on doit accorder la préférence.

Nous ne pouvons apporter ici les protocoles de nos inoculations intracérébrales puisqu'elles portent à l'heure actuelle sur près de 2.000 souris. On en trouvera un grand nombre disséminé au cours de ce travail toutes nos expériences comportant

comme témoins des souris inoculées par voie intracérébrale. Nous nous bornerons à donner ici l'étude jour par jour de l'infection chez la souris infectée par cette voie, étude dont nous retrouverons les enseignements aux chapitres concernant la distribution du virus et l'histologie pathologique.

Étude de l'infection jour par jour :

8 souris (519-526) sont inoculées le 16 juin 1936 par voie intracérébrale avec une émulsion très étendue du cerveau de la souris 229 morte le 10^e jour au cours d'un passage avec des lésions typiques.

La souris 519 est sacrifiée le lendemain (2^e jour) ; l'examen histologique montre :

Dans le cerveau : du sang dans le septum médian sans autre lésion ; dans le rein : une forte infiltration de la zone corticale ; le foie, la rate sont normaux ; dans la surrénale, séparation bien tranchée entre la médullaire pâle et la corticale foncée, cellules d'aspect parfaitement normal. Une émulsion cérébrale est inoculée à 3 souris :

535 : sacrifiée avec des symptômes caractéristiques le 8^e jour ; pas de lésion à l'examen histologique.

536 : sacrifiée avec des symptômes caractéristiques le 8^e jour ; plaques de méningite corticale et quelques manchons périvasculaires à l'examen histologique.

537 : sacrifiée le 12^e jour sans symptômes ; lésions intenses et typiques.

La souris 520 est sacrifiée 48 heures après l'inoculation (3^e jour). L'examen histologique montre : dans le cerveau : une infiltration au voisinage des plexus choroïdes ; le foie, la rate, le rein, la surrénale sont normaux. Une émulsion cérébrale est inoculée à 3 souris :

572 présente des symptômes d'aspect caractéristique et est sacrifiée le 17^e jour, pas de lésion.

573 et 574 sont sacrifiées le 21^e jour ; la première ne présente pas de lésions ; la seconde a des lésions typiques.

La souris 521 est sacrifiée le 4^e jour : le cerveau ne présente pas de lésion : le foie, la rate, les reins sont normaux. Une émulsion cérébrale est inoculée à 3 souris :

575 présente des symptômes d'aspect caractéristique et est sacrifiée le 16^e jour, pas de lésion.

576 est sacrifiée le 20^e jour ; on trouve un nodule infectieux dans un septum.

577 est sacrifiée le 20^e jour ; elle présente une méningite légère de la base.

La souris 522 est sacrifiée le 5^e jour : on ne trouve aucune lésion histologique (cerveau, foie, rate, rein). Une émulsion cérébrale est inoculée à 3 souris :

584 : meurt le 5^e jour, examen négatif (un tout petit foyer semblant en rapport avec le point d'inoculation).

585 : meurt le 10^e jour ; pas de lésion.

586 : meurt le 14^e jour ; infiltration légère mais typique.

La souris 523 est sacrifiée le 6^e jour. L'examen histologique montre une méningite nette de la base avec un début d'infiltration des plexus choroïdes. Le foie, la rate, le rein sont normaux. Une émulsion cérébrale est inoculée à 3 souris :

589 meurt le jour même.

588 meurt le 4^e jour.

587 meurt le 5^e jour ; pas de lésion histologique.

La souris 524 est sacrifiée le 7^e jour. Le cerveau ne présente guère qu'une infiltration minime le long des plexus choroïdes latéraux ; il existe quelques rares nodules dans le foie ; la rate, le rein et la surrénale sont normaux. Une émulsion cérébrale est inoculée à 3 souris :

591 meurt le lendemain.

590 meurt le 3^e jour.

599 est sacrifiée sans symptômes apparents le 17 juin ; pas de lésions.

La souris 525 est sacrifiée le 8^e jour :

Le cerveau présente une hémorragie au point d'inoculation, une méningite assez épaisse à la base ; il y a un début d'infiltration du septum ; dans l'ensemble lésions certaines, mais légères. On trouve quelques rares petits nodules dans le foie ; la rate montre une hyperplasie des follicules de Malpighi. Il y a une légère infiltration péri-glomérulaire dans le rein.

Une émulsion cérébrale est inoculée à 3 souris :

604 meurt le 7^e jour ; pas de lésion.

605 meurt le 7^e jour ; lésions très douteuses.

606 présente des symptômes typiques et meurt le 12^e jour ; lésions certaines mais légères.

La souris 526 est sacrifiée le 9^e jour.

Il existe une réaction méningée importante surtout à la base et une infiltration légère des plexus choroïdes ; le foie présente quelques petits foyers intraparenchymateux ; dans le rein on trouve une légère infiltration autour des glomérules de la zone corticale ; la rate présente des follicules hyperplasiques, on y voit de grosses cellules avec plusieurs noyaux en karyokinèse ; la surrénale est normale. Une émulsion cérébrale est inoculée à 3 souris :

613 meurt le 9^e jour ; lésions typiques.

614 meurt le 11^e jour ; infiltration certaine mais légère.

615 présente des symptômes caractéristiques et est sacrifiée le 11^e jour ; infiltration certaine mais légère.

La formule sanguine des souris 519-526 a été établie quotidiennement pour chacun des animaux. Des variations assez importantes ont été notées, mais en sens divers, et aucune modification ne nous a paru constante.

En dehors de la voie intracérébrale les autres modes d'inoculation ne provoquent pratiquement jamais la mort de la souris ; tout symptôme clinique manque aussi le plus souvent ; les lésions méningées sont discrètes ou absentes et l'immunité provoquée est souvent le seul signe attestant la réalité de l'infection.

Nous étudierons brièvement les différents modes d'inoculation pratiqués.

Inoculation intrapéritonéale.

Elle entraînerait des symptômes cliniques dans 60 p. 100 des cas selon Traub ; ceux-ci ne consisteraient cependant ni en tremblement, ni en crises convulsives, mais en une dyspnée très marquée. Rivers et Scott notent que quelques souris seulement meurent. Findlay tient l'absence de symptômes pour habituelle sauf en cas d'infection massive ; 1/3 des souris succomberaient. Nous n'avons personnellement observé aucune réaction des nombreux animaux inoculés même à forte dose.

Inoculation sous-cutanée.

Elle ne s'accompagne pas davantage de symptômes et dans nos cas n'entraîne pas la mort de l'animal même si le virus est injecté à doses énormes (1/2 centimètre cube d'une émulsion épaisse) ; l'atteinte méningée manque d'ailleurs le plus souvent :

3 souris (2.108-2.109) sont inoculées sous la peau avec une émulsion virulente ; 2 sont sacrifiées le 21^e jour : l'une ne présente pas de lésions méningées, hépatiques ou rénales mais une congestion pulmo-

naire; l'autre n'a pas non plus de lésions méningées mais de nombreux foyers sous-corticaux dans le rein et le poumon et des amas périvasculaires ou péribiliars dans le foie. La 3^e souris meurt le 28^e jour sans lésions méningées.

Inoculation transcutanée.

Elle a été peu étudiée. Findlay après scarification et badiageon cutané a retrouvé le virus dans le rein et le foie. Il semble cependant que le virus ne traverse pas toujours la barrière cutanée ainsi que le montre le protocole suivant :

4 souris (685-688) après épilation et scarification superficielle de l'épiderme sont badigeonnées avec une émulsion des cerveaux de souris 378, 354, 579 qui tue les témoins en 8 et 9 jours avec des lésions histologiques typiques.

Aucune des souris ne paraît malade.

Les souris 685 et 686 sont sacrifiées le 10^e jour et montrent, l'une des infiltrats des septums, l'autre une réaction importante de la base avec un peu d'infiltration autour des plexus choroïdes.

Les souris 687 et 688 éprouvées le 19^e jour par voie intracérébrale meurent l'une et l'autre le 8^e jour avec des signes cliniques caractéristiques.

Inoculation intraveineuse.

Elle n'est pas suivie de symptômes bien que le virus puisse être mis en évidence dans le cerveau des souris inoculées. Traub écrit que 70 p. 100 des animaux paraissent malades, mais on ne constate ni dyspnée, ni tremblement, ni crise tonique; la mort est du reste exceptionnelle (3/42); on pourrait parfois palper la rate considérablement augmentée de volume dans ces cas; la formule sanguine montrerait une hyperleucocytose avec lymphocytose et monocytose.

Nos expériences montrent que l'inoculation intraveineuse ne provoque habituellement pas de réaction méningée persistante, même si l'on y adjoint un traumatisme cérébral simultané :

Une émulsion cérébrale virulente est inoculée le 15 octobre à 4 souris (2.088-2.091) par voie intraveineuse.

2.088 meurt le 17^e jour; lésions d'encéphalite légère sans méningite,

les 3 autres souris survivent ; sacrifiées le 22^e jour elles ne présentent pas de lésions méningées.

La même émulsion est inoculée à 6 souris (2.092-2.097) par voie intraveineuse en même temps que du bouillon stérile est injecté par voie intracérébrale.

2.092 meurt le 18^e jour, encéphalite discrète sans lésion méningée.

2.093 est sacrifiée le 22^e jour ; réaction méningée légère avec quelques manchons périvasculaires méningés et parenchymateux.

Les 4 autres souris sacrifiées à la même date ne présentent pas de lésion méningée.

Voie nasale.

Pour Findlay l'instillation de virus dans les narines de la souris sous une légère anesthésie à l'éther est suivie du développement de symptômes cérébraux et de mort. Traub a procédé par immersion des narines des souris légèrement anesthésiées, dans une boîte de Pétri contenant une émulsion virulente ; aucune des 13 souris ne présenta de symptômes mais des prélèvements de sang faits du 7^e au 11^e jour et les réactions d'immunité pratiquées plus tardivement, montrent que 8 souris s'étaient infectées par cette voie. Rivers et Scott n'ont pas davantage constaté de symptômes, mais toutes leurs souris se sont montrées immunisées lors d'une épreuve ultérieure. Armstrong et Lillie n'ont obtenu que des résultats négatifs.

Nous n'avons pu mettre en évidence ni l'infection, ni l'immunité soit par instillations à la pipette, soit par immersion des narines.

Expérience I. — Une émulsion des cerveaux de souris 378, 354, 579 (qui tue les témoins en 8 et 9 jours avec des lésions histologiques typiques) est instillée à la pipette dans les deux narines chez 4 souris non anesthésiées (677-680).

Aucune des souris ne paraît malade, 2 sont sacrifiées le 10^e jour et ne montrent pas de réaction méningée ; les 2 autres sont éprouvées le 19^e jour par voie intracrânienne et meurent respectivement en 8 et 9 jours avec des lésions typiques.

Expérience II. — Trois souris (927-929) ont le nez immergé pendant quelques secondes dans une émulsion 1/10^e des cerveaux des sou-

ris 642, 657, 709; une émulsion au 1/50^e de ces mêmes cerveaux entraîne chez 3 souris témoins (909-911) inoculées par voie intracérébrale et sacrifiées le 8^e jour, des lésions typiques; 3 autres souris (930, 932) meurent respectivement le 6^e et 9^e jour avec des signes cliniques caractéristiques.

La souris 927 meurt le 13^e jour mais la culture du cerveau est positive et l'examen histologique n'est pas concluant.

Les souris 928 et 929 sont sacrifiées le 13^e jour et l'examen histologique est négatif.

Voie conjonctivale.

Elle a donné des résultats négatifs entre les mains de Traul.

Voie du conduit auditif externe.

Nous avons essayé ce mode d'inoculation dont l'intérêt a été récemment mis en évidence pour différents virus neurotropes et nous avons obtenu la contamination de deux animaux sur quatre :

4 souris (681, 684) reçoivent dans les conduits auditifs externes quelques gouttes de l'émulsion 378, 354, 579 (cf. plus haut).

Aucune des souris ne paraît malade; 2 sont sacrifiées le 10^e jour et l'examen histologique montre chez l'une d'entre elles une méningite avec infiltration des septums et manchons périvasculaires typiques. Les deux autres sont éprouvées le 19^e jour par voie intracrânienne : l'une meurt en 8 jours avec des signes cliniques et histologiques typiques; l'autre résiste, sacrifiée le 11^e jour après l'inoculation d'épreuve, elle ne présente pas de lésions méningées.

Voie intrapulmonaire.

Il était intéressant du fait de la prédilection du virus pour le poumon de rechercher si son inoculation par cette voie s'accompagnerait de lésions cérébrales.

3 souris (921-923) reçoivent le 5 août 1936 dans le poumon par voie transthoracique 1/12^e de centimètre cube d'une émulsion des cerveaux des souris 642, 657, 709, pathogène pour les témoins (cf. exp. II voie nasale).

La souris 921 meurt le 8^e jour. A l'autopsie le poumon est conges-

tionné, rose. L'examen histologique montre des aspects de bronchopneumonie amicrobienne ; le cerveau est normal.

La souris 922 est sacrifiée malade le 13^e jour. L'examen histologique du cerveau montre une légère réaction méningée et quelques foyers encéphalitiques.

La souris 923 est sacrifiée le 13^e jour, sans symptômes apparents ; à l'examen histologique il existe une infiltration méningée légère mais nette.

Voie digestive.

Traub ne réussit pas à infecter ses souris en les nourrissant avec des émulsions cérébrales ou du pain imbibé d'urines virulentes. Findlay retrouve le virus dans le rein et le foie chez deux animaux sur 10 qu'il a nourris pendant 10 jours avec des cerveaux virulents, mais il fait des réserves sur la possibilité d'une pénétration du virus par de petites plaies des membres ou de la bouche.

Nous avons réussi à infecter au moins une souris sur 4 en mélangeant une émulsion virulente à leur eau de boisson.

4 souris reçoivent par voie buccale le 30 juin 1936 une émulsion au 1/10^e du cerveau du singe 14 (virulente pour les témoins inoculés par voie cérébrale).

Les souris 695 et 696 sont sacrifiées le 11^e jour sans avoir paru malades ; l'une d'elles présente une réaction méningée mais sans atteinte des plexus ; l'examen de l'autre est négatif. Une émulsion mixte des deux cerveaux est inoculée à 3 souris ;

806 : symptômes caractéristiques ; sacrifiée le 8^e jour lésions typiques.

807 : sacrifiée le 8^e jour ; lésions légères mais certaines.

808 : sacrifiée sans symptômes le 8^e jour ; lésions légères mais certaines.

Les souris 697 et 698 sont éprouvées le 18^e jour avec une émulsion virulente par voie intracérébrale ; l'une meurt en 8 jours, l'autre est sacrifiée à la même date avec des symptômes caractéristiques ; toutes deux présentent des lésions typiques.

Contamination par contact.

Contrairement à ce qu'ont écrit Rivers et Scott, des souris de souche saine en contact avec des souris infectées devien-

nent porteuses de virus et s'immunisent, bien qu'elles ne présentent pas de symptômes, à condition que le temps de contact soit assez prolongé.

La souris 745 est laissée pendant deux mois dans un cristallisoir au contact des souris sur lesquelles nous faisons nos passages par voie intracérébrale. Elle est sacrifiée le 30^e jour ; l'examen histologique montre des lésions méningées typiques.

Depuis le 24 février la souris 321 est restée comme témoin, non inoculée dans un cristallisoir où l'on mettait les souris inoculées par voie intracérébrale avec la souche Armstrong. Ces souris ont été constamment renouvelées. La souris 321 est trouvée morte le 14 avril 1936. L'autopsie est négative ; les cultures des organes restent stériles : l'examen histologique montre une infiltration méningée nette.

Une émulsion cérébrale est inoculée à 3 souris (422-424) qui meurent respectivement le 7^e, 9^e et 14^e jour.

Ces constatations confirment celles de Traub qui a cependant constaté de grandes différences de susceptibilité suivant les élevages de souris, certaines races paraissant très peu réceptives au contact des animaux infectés.

Faut-il incriminer la voie digestive ? Nous l'admettons volontiers. Traub n'ayant pas réussi à infecter des souris isolées dans des bocalx souillés d'urine virulente, croit plutôt qu'il faut accuser les contacts réels entre souris par voie nasale.

B. — LA MALADIE SPONTANÉE DE LA SOURIS BLANCHE

Elle semble largement répandue chez la souris blanche puisqu'on la constate en des régions aussi éloignées que les États-Unis, l'Angleterre, la France, la Tunisie. Le taux de morbidité dans un élevage est très variable dans les différents lots ; Traub estime que dans la colonie du *Rockefeller Institute of Medical Research* de Princeton, 50 p. 100 des souris étaient infectées lorsque la maladie fut décelée en décembre 1934 (elle semble être apparue peu avant cette date puisque malgré de

multiples passages de souris à souris par voie intracérébrale l'affection ne s'était pas montrée en 1933).

Findlay et ses collaborateurs ont éprouvé 15 variétés de souris de laboratoire, et en ont trouvé une seule atteinte d'infection latente : 5 souris sur 12 résistaient à l'inoculation intracérébrale.

Les souris adultes, âgées de plus de six semaines, ne présentent aucun symptôme permettant de soupçonner l'infection qui, nous le verrons, peut parfois persister de façon indéfinie. La preuve n'en peut être faite que par l'inoculation des humeurs ou des organes à des animaux réceptifs. Éprouvées, par voie intracérébrale, avec une émulsion virulente, ces souris ne présentent aucun symptôme et survivent pratiquement toutes ; cette immunité ne s'observe jamais dans les lots de souris non infectées, et l'on peut tenir pour démontré qu'elle traduit une infection antérieure. La réciproque n'est malheureusement pas exacte ; une souris déjà infectée peut succomber, quoique rarement, à une inoculation intracérébrale virulente, soit que la dose de virus ait été trop considérable, soit que l'infection première ait été de date trop récente ; bien mieux, comme l'ont signalé Traub et Findlay, une injection intracérébrale de bouillon stérile ou d'amidon stérile, chez les souris en infection latente entraîne des symptômes identiques à ceux que provoque une inoculation virulente : même tremblement, même crise tonique quand l'animal est tenu par la queue. C'est en injectant du sérum stérile de rougeoleux que P. Lépine et M^{lle} Sautter ont mis en évidence l'infection de leur élevage par le virus de la C. M. L. ; seules, l'absence de symptômes sur les autres souris du lot inoculé et l'existence de lésions histologiques atténuées chez les animaux témoins, leur ont permis d'interpréter correctement les résultats de leur expérience.

Il nous faut insister dès maintenant sur ce point, dont on voit toute l'importance et que nous aurons à reprendre plus loin. Lorsqu'on réalise chez la souris avec un matériel pathologique, des symptômes évidents de chorio-méningite, des lésions histologiques certaines et qu'on obtient en série des passages typiques, on n'a pas encore le droit d'affirmer que

le virus provient du matériel inoculé; il est toujours possible de penser qu'il préexistait chez la souris. Aussi faut-il s'entourer de multiples précautions, dont la première est d'opérer sur un nombre important d'animaux. On doit obtenir la mort des souris dans le délai normal, avec des cultures d'organes stériles et des lésions typiques; les animaux qui survivent et sont sacrifiés vers le 12^e jour doivent présenter des signes histologiques nets et leurs passages doivent aussi être positifs; ceux qui sont conservés doivent se montrer immuns à une inoculation d'épreuve intracérébrale faite un mois plus tard avec une souche virulente. Des témoins non inoculés doivent être également prévus en nombre suffisant et gardés à part; si on les sacrifie ils ne doivent pas présenter de lésions méningées; les passages des émulsions de leurs organes doivent rester négatifs; ceux qu'on a gardés doivent tous succomber à une inoculation d'épreuve dans les délais normaux avec des aspects histologiques caractéristiques. La meilleure technique semble l'utilisation d'élevages sélectionnés, constamment surveillés, où l'infection naturelle n'a jamais pu être mise en évidence.

Si la maladie naturelle est habituellement latente il n'en est pas toujours de même, et dans les stocks infectés certains animaux peuvent paraître suspects; on les voit parfois s'isoler dans un coin du cristalliseur, ils ont l'air somnolents; les mouvements sont lents si on les déplace; le poil est hérissé; l'aspect maigre et chétif, d'après Traub on constaterait parfois de la conjonctivite ou de la photophobie. Pour cet auteur les symptômes cliniques de l'infection naturelle ne s'observeraient que chez les jeunes souris de moins de six semaines; l'animal adulte ne les présenterait jamais. Quoi qu'il en soit les tremblements, les convulsions, la crise tonique qui rendent si frappantes l'infection expérimentale par voie cérébrale ne se rencontrent pas dans la maladie naturelle où la guérison est d'ailleurs la règle.

L'infection naturelle peut-elle se transmettre héréditairement? Laigret et Durand, Traub ont montré que les embryons et les nouveau-nés de souche infectée peuvent contenir du virus. Selon ce dernier auteur, la concentration est plus forte

dans les tissus de l'embryon que dans le sang de la mère, ce qui traduirait la multiplication du virus dans l'œuf; la mortalité est variable, mais parfois élevée (0 à 60 p. 100); l'avortement n'est pas observé. Les souris de souche infectée présenteraient presque toutes à l'âge d'une semaine des symptômes cliniques analogues à ceux que nous venons de décrire ce qui ne semble pas s'expliquer très bien si l'on admet la contamination habituelle du fœtus.

Il semble d'ailleurs, que le placenta oppose une certaine résistance au passage du virus; expérimentalement chez des souris inoculées par voie intraveineuse 10 jours plus tôt les petits étaient infectés; quand l'inoculation n'avait lieu que 4 ou 7 jours auparavant, le sang de la mère contenait du virus mais le fœtus était indemne. Nous avons pu confirmer l'absence de contamination du fœtus 4 jours après l'inoculation sous-cutanée; par contre, nous avons obtenu le passage du virus dès le 6^e jour après inoculation cérébrale.

La souris 2.441, pleine, est inoculée le 20 novembre par voie sous-cutanée avec une émulsion virulente qui tue les 3 témoins en 7 et 8 jours par voie intracérébrale.

Elle met bas le 23 novembre un petit qui est sacrifié et dont le cerveau est inoculé à 3 souris (2.471-2.473). Tous les animaux survivent; sacrifiés le 7 décembre ils ne présentent pas de lésions.

La souris 563, pleine est inoculée le 18 juin 1936 avec une souche virulente par voie intracérébrale; elle meurt le 6^e jour; l'examen histologique ne montre pas de lésions méningées.

Une émulsion des 5 fœtus est inoculée le 23 juin à 3 souris:

La souris 612 meurt le 2^e jour.

Les souris 610 et 611 sont sacrifiées malades le 10^e jour. L'examen histologique montre une réaction nette des méninges avec foyers encéphalitiques et infiltration des septums inférieurs sans atteinte des plexus choroïdes. (Les passages ne peuvent être pratiqués, les organes ayant été contaminés au cours du prélèvement.)

LA MALADIE DE LA SOURIS GRISE

Elle paraît très semblable à celle de la souris blanche.

Expérimentalement: la souris grise est réceptive et meurt

dans les mêmes délais et avec le même tableau clinique que la souris blanche après inoculation intracérébrale.

L'inoculation intrapéritonéale pratiquée par Traub chez 3 souris n'entraîne pas de symptômes, mais confère l'immunité; 78 jours après l'inoculation d'épreuve le sang de ces souris contenait encore du virus.

L'infection peut également se transmettre par contact avec des souris blanches infectées.

A l'état naturel les documents ne sont pas assez nombreux pour permettre de savoir si l'affection existe chez la souris sauvage. Le sang de 102 souris capturées dans les dépendances de l'Institut Rockefeller de Princeton ne contenait pas de virus. Par contre, sur un autre groupe de 45 souris, 5 résistèrent à une inoculation intracérébrale d'épreuve alors que les 40 autres mouraient avec un tableau typique. Sur plusieurs souris capturées à la Salpêtrière aucune ne se montra immunisée.

En résumé, la maladie d'Armstrong chez la souris est intéressante à un double point de vue :

La maladie naturelle est répandue chez la souris blanche, mais latente et difficile à dépister; elle peut se transmettre héréditairement ou par contact; elle constitue une cause d'erreur redoutable dans l'étude du virus car, d'une part elle peut conférer l'immunité vis-à-vis d'une inoculation virulente et, d'autre part, elle peut, à l'occasion d'une inoculation intracérébrale de matériel inerte, se révéler par des symptômes identiques à ceux que provoque chez la souris normale une inoculation virulente.

La maladie expérimentale est facile à provoquer par diverses voies, mais elle reste alors cliniquement latente; par contre l'inoculation intracérébrale est le plus souvent mortelle et peut entraîner des symptômes caractéristiques réalisant une véritable épilepsie infectieuse expérimentale; nous verrons qu'elle réalise aussi un tableau histologique typique et constant.

Nous serons plus brefs sur le tableau clinique de la maladie

chez les autres rongeurs, la symptomatologie y est beaucoup moins nette. Nous nous attacherons surtout à montrer la rareté des signes corticaux et des lésions méningées, la fréquence des formes inapparentes.

II. — LA MALADIE DU COBAYE

A. — MALADIE EXPÉRIMENTALE

Le cobaye est également un animal précieux dans l'étude expérimentale de la maladie d'Armstrong. Il réagit à l'inoculation virulente par une courbe thermique caractéristique. La température reste normale pendant 2 à 5 jours puis dépasse 40°. Elle se maintient élevée 4 à 12 jours, atteignant parfois 41°, puis vers le 10^e ou le 15^e jour redescend rapidement à son niveau primitif. Nous avons obtenu régulièrement cette réaction fébrile après les inoculations sous-cutanées, intrapéritonéales, ou intracérébrales. La période d'inoculation paraît un peu plus courte par voie intracérébrale; la voie intrapéritonéale est toutefois la meilleure parce qu'elle permet l'injection d'une quantité considérable de matériel infectieux tout en réalisant une épreuve plus sévère que la voie sous-cutanée.

La sensibilité du cobaye est en effet relativement faible pour notre souche; on ne met en évidence la réaction caractéristique qu'avec de fortes doses d'émulsions riches en virus. La courbe fébrile est pratiquement le seul symptôme et les animaux ne meurent que par exception. Les souches de Findlay paraissent un peu plus actives; Laigret et Durand ont eu une mortalité de 40 p. 100; Traub (qui a déjà souligné la variabilité du pouvoir pathogène pour le cobaye) a pu obtenir par passages successifs une souche hautement infectieuse, tuant 80 p. 100 des animaux à des concentrations très faibles. Dans ces cas on peut observer des symptômes pathologiques: gêne respiratoire ou même dyspnée intense, asthénie, somnolence, faiblesse des pattes postérieures, parfois salivation, diarrhée, conjonctivite séro-purulente; ces symptômes sont toujours assez tardifs

(après le 9^e jour) et le plus constant reste l'amaigrissement des animaux que nous avons parfois rencontré nous-mêmes. On ne signale pas de signes neurologiques précis. La mort, quand elle survient, est précédée d'une brusque chute thermique.

Nous donnons ci-dessous un exemple des courbes de température de nos cobayes :

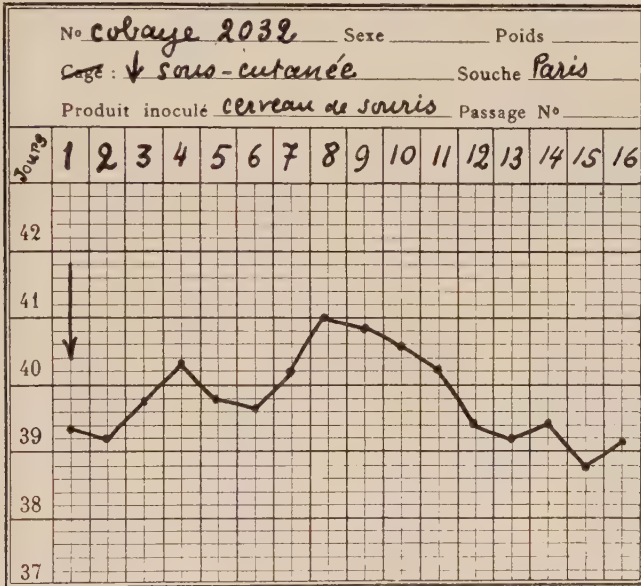


Fig. 3. — Aspect de la courbe de température chez le cobaye.

La température de 2 cobayes non inoculés est prise quotidiennement à titre de témoin.

Cobaye 20/20-21 :

39,2 39,6 x 39,5 39,3 39,1 39,2 39,3 39,2 39 39.

Cobaye 20/22-23 :

39,2 39,1 x 39,5 39,6 39,1 39,4 39,2 39,6 39,3 39,1.

Ces 2 animaux sont inoculés le 4 janvier 1937 par voie intrapéritonéale avec 2 centimètres cubes, d'une émulsion virulente ; la température est prise quotidiennement à partir du lendemain.

Cobaye 20/20-21 :

39,7 39,3 39,5 40,1 40,5 40,2 40,3 39,3 40,5 40,4 40,6
40 39,1 39.

Cobaye 20/22-23 :

39,6 39,5 39,7 40,5 40,5 40,3 40,7 40,4 41 40,8 40,8
39,9 39 39.

Deux autres cobayes ont été inoculés le même jour par la même voie :

Cobaye 21/25-26 :

39,5 38,8 39,4 40,2 40,5 40 40 40,2 40,5 41 40,9 41,3
40,8 40,3 39,6.

Cobaye 21/27-28 :

38,7 40,3 41,1 40,8 40,3 40,8 40,4 40,4 40,3 40,8 40,1
40,8 40,1 39,5.

Si nette que soit la réaction fébrile du cobaye après l'injection d'un matériel infectieux elle ne permet cependant pas d'affirmer qu'il s'agit du virus d'Armstrong. Toute une série de virus se comporte de façon assez proche et des infections banales peuvent aussi provoquer de la fièvre (congestion pulmonaire en particulier). Il est donc nécessaire de compléter l'identification :

- soit par l'étude de la résistance de l'animal à une inoculation d'épreuve;
- soit par la recherche du virus dans le sang ou les organes.

1° Résistance à une inoculation d'épreuve.

Les cobayes ayant présenté une réaction fébrile sont immunisés contre une inoculation virulente, même massive, faite quelques semaines plus tard.

Nous donnons ci-dessous les protocoles d'une expérience conduite de la façon suivante :

Des cobayes sont inoculés le 20 novembre 1936 par différentes voies avec une émulsion virulente et font une fièvre caractéristique.

Ils sont éprouvés par voie intra-péritonéale le 4 janvier 1937 en

même temps que les animaux dont nous avons rapporté plus haut les courbes thermiques : aucun ne réagit.

Pour la clarté de la lecture nous juxtaposons les températures présentées par le même animal après chacune des deux inoculations (températures quotidiennes) :

a) Primo inoculation par *voie intrapéritonéale* (cobaye 20/26-27) :

39,1 x 40,2 39,5 39,7 40,1 40,6 40,5 40,2 40 39,2 39,3
39 39

Inoculation d'épreuve :

40,4 39,2 39,4 39,2 39,5 40,1 39,2 39 39,5 39,5 39,5
39,6 39 39,7

b) Primo inoculation par *voie sous-cutanée* (cobaye 20/32-33).

39,8 x 39,8 39,4 39 40,2 41 40,7 40,4 40,2 39,3 39,2
39,3 39,4

Inoculation d'épreuve :

40,1 38,8 39,8 39,4 39 38,8 38,8 39,3 39,2 39,3 39,7
39,3 39 38,8

c) Primo inoculation par *voie intracérébrale* (cobaye 20/34-35) :

40 x 39,4 40,5 40,8 40,8 40,8 40,6 40,6 40,6 40,5 40
39,5 39 38,9

Inoculation d'épreuve :

39,7 38,8 38,5 37,9 38,8 39,5 38,4 38,7 38,5 38,8 39,7
39,3 39 39.

2° Recherche du virus dans les organes ou le sang.

Nous avons trouvé le virus de façon constante dans le sang en période aigüe. L'inoculation à la souris du sang prélevé par ponction cardiaque constitue ainsi un moyen rapide et sûr d'authentifier la réaction thermique du cobaye. Nous avons constaté l'infectiosité du sang à partir du 6^e jour après l'inoculation et jusqu'aux premiers jours de la défervescence. Dans un cas même nous avons mis le virus en évidence 28 jours après l'inoculation :

Le cobaye 20/89-90 est inoculé le 17 décembre 1936 par voie intrapéritonéale et fait une réaction thermique caractéristique (39,1 40

39,5 40,1 40,3 40,5 40,2 40,7 41 40,9 40,1). Du sang est prélevé le 23 décembre et inoculé à 4 souris (2.689-92) qui meurent toutes le 8^e et le 9^e jour avec des symptômes typiques.

L'animal est sacrifié le 15 janvier et 2 centimètres cubes de sang sont inoculés dans le péritoine d'un cobaye (21/73-74) qui fait une réaction thermique caractéristique (39,4 39,5 40 39,4 39,6 40 41,5 41 40,7 40,8 40,4).

Nous ne rapportons pas d'autres protocoles de nos inoculations de sang aux souris; ils se caractérisent tous par la mort des animaux du 7^e au 9^e jour avec des symptômes typiques et des lésions le plus souvent intenses traduisant une virulence élevée du matériel injecté.

Comme il est facile de le prévoir, le virus se retrouve aussi dans les organes des animaux sacrifiés. Il nous a paru pouvoir se conserver longtemps dans certains d'entre eux (le rein en particulier) alors qu'on n'arrive plus à le mettre en évidence dans le sang.

L'étude de la courbe thermique des cobayes conduit encore à une constatation intéressante. Il arrive que certains animaux inoculés avec un matériel virulent ne présentent qu'une réaction fébrile douteuse; l'inoculation de leur sang fait cependant la preuve de l'infection :

Le cobaye 20/40-41 est inoculé le 26 novembre par voie intrapéritonéale avec une émulsion virulente. La température quotidienne est la suivante : 38,9 38,8 39,8 39,2 39,7 40 39 39,8 39,8 40 38,5 38,5.

Du sang est prélevé le 7 décembre et inoculé à 3 souris :

2.615 meurt le 8^e jour avec des symptômes typiques;

2.616 meurt le 9^e jour : lésions typiques;

2.617 est sacrifiée le 9^e jour : lésions typiques et intenses.

Ainsi toutes les transitions existent chez le cobaye entre la maladie cliniquement évidente, l'affection inapparente révélée par la courbe fébrile, l'infection latente où l'organisme paraît indifférent au virus. Chez la souris aussi nous avons rencontré à côté de l'épilepsie mortelle, la maladie curable, les formes purement histologiques, l'affection inapparente.

Retenons ces faits que nous retrouverons à travers la diversité des espèces animales et qui nous aideront à interpréter la maladie humaine.

Nous terminerons l'étude de la maladie d'Armstrong du cobaye par quelques protocoles anatomiques :

Le cobaye 19/0-0 meurt le 7^e jour après une inoculation intracérébrale. L'autopsie montre une pleurésie purulente bilatérale et les cultures des organes sont positives. A l'examen histologique on trouve une infiltration à prédominance lymphocytaire le long des ventricules latéraux et des plexus choroïdes centraux.

Le cobaye 19/7-8 est sacrifié le 10^e jour d'une inoculation intracérébrale. L'examen histologique montre une choroïdite marquée et des infiltrats périvasculaires ; le poumon présente des lésions de broncho-pneumonie amicrobienne ; le foie est normal. Une émulsion cérébrale du cobaye 7-8 est inoculée le 25 mars à 3 souris, mais elles meurent toutes le lendemain de méningite purulente.

Le cobaye 19/5-6 est sacrifié le 10^e jour après une inoculation intracérébrale. A l'autopsie on note une congestion pulmonaire ; l'examen histologique du cerveau montre une méningite marquée avec dilatation ventriculaire et une légère infiltration choroïdienne ; le foie ne présente pas de lésions.

Le cobaye 19/85-86 est sacrifié agonisant le 10^e jour après une inoculation cérébrale ; l'autopsie montre une légère congestion pulmonaire mais la culture du sang est négative. A l'examen histologique on note une méningite légère sans atteinte choroïdienne ; il existe un léger degré d'infiltration lymphocytaire du poumon.

Le cobaye 19/87-88 meurt le 13^e jour d'une inoculation sous-cutanée ; l'autopsie est négative. A l'examen histologique le cerveau est indemne.

Le cobaye et la souris constituent deux réactifs de la maladie d'Armstrong dont l'intérêt est différent. Le premier peut être injecté dans le péritoine ou sous la peau ; il supporte de grosses doses ; il peut permettre la mise en évidence du virus dans un matériel faiblement infectieux et même imparfaitement stérile. La souris doit être inoculée dans le cerveau avec des quantités infimes ; elle seule cependant permet une identification certaine du virus grâce au test histologique qui le définit.

B. — INFECTION NATURELLE CHEZ LE COBAYE

Existe-t-il une maladie spontanée chez le cobaye? Traub a retrouvé le virus chorio-méningitique chez trois animaux de son stock qui avaient été inoculés avec le virus de l'encéphalomyélite des équidés; mais on peut incriminer aussi bien le matériel d'inoculation qu'une infection naturelle.

La transmission de cobaye à cobaye par contact prolongé paraît possible, mais elle est beaucoup moins facile à obtenir que chez la souris.

III. — LA MALADIE EXPÉRIMENTALE DU RAT BLANC

La susceptibilité du rat blanc est variable selon les souches. La souche de Traub inoculée par voie intracérébrale entraîne la mort de 5 rats sur 7 en 6 à 9 jours. Le tableau clinique est caractérisé par des spasmes toniques et cloniques des pattes et des muscles du cou et se rapproche assez de celui de la souris inoculée par la même voie. Les souches de Findlay tuent aussi les animaux en 8 à 11 jours avec de l'amaigrissement, de la faiblesse musculaire comme chez le cobaye, parfois une conjonctivite purulente et des convulsions toniques et cloniques des pattes et du cou. Laigret n'observe aucun symptôme apparent, mais le cerveau est virulent le 10^e jour pour le cobaye. Armstrong et Lillie n'ont eu que des résultats négatifs.

Avec notre souche nous n'avons constaté de signes cliniques que chez 3 animaux sur 11; il s'agissait de très jeunes rats qui présentèrent du hérissément des poils et du tremblement; chez l'un d'eux nous avons noté la raideur des pattes postérieures. Nous n'avons retrouvé qu'une fois sur onze le virus dans le cerveau, et ceci chez un animal qui avait été malade. La courbe thermique ne nous a pas paru influencée par l'inoculation.

Expérience I. — Une émulsion cérébrale de la souris 34 est inoculée le 3 mars 1936 par voie intracérébrale à 4 rats blancs (1-4) ainsi qu'à 6 souris témoins (60-65).

Les témoins meurent ou sont sacrifiés avec des lésions typiques et les passages ultérieurs sont positifs.

Le rat 1 semble un peu malade le 8^e jour, il est sacrifié le 18^e jour ; l'examen histologique du cerveau et du foie est négatif.

Le rat 2 est sacrifié le 18^e jour ; l'examen histologique du cerveau montre des lésions d'encéphalite avec arachnoïdite légère ; le foie est normal. Un mélange des émulsions cérébrales des rats 1 et 2 est inoculé le 23 mars à 2 souris (117, 118) ; la souris 118 meurt le jour même ; la souris 117 est sacrifiée bien portante le 15^e jour ; l'examen histologique ne montre que des lésions douteuses : petite hémorragie dans un septum ; rien aux plexus choroïdes.

Le rat 3 est sacrifié le 36^e jour ; l'examen histologique du cerveau est négatif, la coupe du poumon montre des foyers de congestion avec hyperplasie de la paroi alvéolaire ; le foie est normal. Une émulsion cérébrale du rat 3 est inoculée le 27 avril 1936 par voie intracérébrale à 2 souris (220, 221) elles ne paraissent pas malades et sont sacrifiées le 11^e jour ; l'examen histologique est négatif.

Le rat 4 est sacrifié le 36^e jour ; la coupe du poumon montre un certain degré de congestion. A l'examen histologique il existe un peu d'infiltration méningée ; le poumon présente les mêmes aspects que chez le rat 3 ; le foie est normal. Une émulsion cérébrale du rat 4 est inoculée le 27 avril 1936 par voie intracérébrale à 2 souris (218, 219). Elles ne paraissent pas malades et sont sacrifiées le 11^e jour ; l'examen histologique est négatif.

Expérience II. — Une émulsion de foie et de rate de la souris 34 est inoculée le 3 mars 1936 à 4 rats blancs (5-8) et à 4 souris témoins (66-69) par voie intracérébrale.

Les témoins meurent ou sont sacrifiés avec des lésions typiques et les passages ultérieurs sont positifs.

Les rats 5 et 6 sont sacrifiés bien portants le 18^e jour : l'examen histologique montre chez le premier une infiltration méningée discrète et chez le second une très légère encéphalite ; le foie est normal chez tous deux. Une émulsion cérébrale des rats 5 et 6 est inoculée par voie intracérébrale à 2 souris (119, 120). La souris 119 meurt le 9^e jour et il existe une forte infiltration méningée lymphocytaire ; mais le poumon présente des lésions de broncho-pneumonie bactérienne et les cultures des organes sont positives. La souris 120 est sacrifiée bien portante le 14^e jour ; on ne trouve qu'une réaction méningée légère de la base sans atteinte des plexus choroïdes.

Les rats 7 et 8 sont sacrifiés le 36^e jour ; l'autopsie montre chez tous deux l'aspect de congestion pulmonaire répondant histologiquement au type décrit chez le rat 3 ; il existe chez l'un une encéphalite discrète et chez l'autre une petite réaction méningée. Des émulsions de cerveau du rat 7 et du rat 8 sont inoculées chacune à 2 souris (222-225) le 27 avril 1936. La souris 222 meurt le 4^e jour ; les 3 autres sont sacrifiées le 11^e jour et ne présentent pas de lésions (petite réaction méningée chez la souris 225).

Expérience III. — Une émulsion cérébrale de la souris 229 est inoculée le 16 juin 1936 par voie intracérébrale à 3 petits rats blancs (10-12) et à des souris témoins (519-526).

Les témoins sont sacrifiés avec des lésions typiques et les passages ultérieurs sont positifs (cf. étude de l'infection jour par jour chez les souris).

Le rat 10 paraît malade le 8^e jour, son poil est hérissé et il tremble ; il est sacrifié le jour même ; l'autopsie et la culture du sang et des organes sont négatives. L'examen histologique montre des lésions certaines, mais d'intensité faible : choroïdite nette dans le plexus médian, légère dans les plexus latéraux ; méningite surtout marquée à la base, par plaques épaisses ; manchons périvasculaires sans nodules encéphalitiques. Une émulsion cérébrale est injectée le 23 juin à 3 souris (607-609) dont deux meurent le 4^e jour et la 3^e meurt le 6^e jour ; aucune ne présente de lésion méningée.

Le rat 2 paraît lui aussi malade le 8^e jour et le 9^e jour, poil hérissé, tremblement, raideur des pattes postérieures ; il semble aller mieux le 10^e jour ; il est sacrifié complètement guéri le 19^e jour. L'examen histologique ne montre qu'une très légère réaction méningée limitée à la base. Une émulsion cérébrale est injectée le 4 juillet à 3 souris (702-704) dont 2 meurent le 9^e jour, et la 3^e le 11^e jour ; toutes 3 présentent des lésions intenses et typiques de C.M.L.

Le rat 12 paraît normal le 8^e jour, mais il est nettement malade le 9^e ; il va beaucoup mieux dès le surlendemain ; il est sacrifié le 33^e jour ; l'examen histologique ne montre que quelques rares cellules d'infiltration dans les septums et à la base. Une émulsion cérébrale est inoculée le 18 juillet à 3 souris (782-784) qu'on sacrifie le 10^e jour ; 2 souris paraissent un peu malades ; à l'examen histologique aucune ne présente de lésion.

Expérience IV. — Une émulsion virulente est injectée le 16 octobre à 3 rats blancs (14-16) par voie intracérébrale et à 2 autres rats (17-18) par voie intrapéritonéale. La température des animaux est prise quotidiennement. Aucun ne présente une réaction fébrile pendant les dix jours de l'expérience.

Nous avons procédé également à des essais d'inoculation dans la moelle osseuse suivant la technique exposée par J. Bernard dans sa thèse¹ mais nous n'avons pas observé d'altération importante de la formule sanguine.

Nous avons également recherché dans une expérience la susceptibilité du rat à l'infection par contact. Chose curieuse nous avons obtenu la contamination par cette voie, bien que l'animal n'ait présenté aucun symptôme, et les passages du cerveau ont été positifs.

Expérience V. — Le rat 9 est placé le 16 juin dans la même cage que les rats 10 et 12 de l'expérience III et n'est pas inoculé.

Il paraît normal le 8^e et le 9^e jour alors que les autres animaux sont malades. Il est sacrifié le 33^e jour; l'examen histologique montre quelques foyers d'infiltration méningée surtout à la base. Une émulsion cérébrale est inoculée à 3 souris (779-781) celles-ci sont sacrifiées le 10^e jour sans avoir présenté de symptômes; chez l'une, des lésions histologiques sont douteuses; chez l'autre, nettes mais discrètes; chez la dernière elles sont typiques.

Enfin nous avons eu l'occasion de rechercher *l'infection naturelle* chez deux rats d'égoût capturés dans les dépendances de l'Institut Pasteur. Aucun des deux cerveaux ne contenait de virus.

IV. — LA MALADIE DU LAPIN

Aucune des souches isolées jusqu'à présent ne s'est montrée pathogène pour le lapin, l'inoculation ayant été pratiquée par voie intracrânienne, sous-cutanée, intradermique, cutanée, nasale, intratesticulaire ou cornéenne. Findlay et Stern ont cependant noté la persistance du virus pendant au moins 7 jours dans le cerveau inoculé et sa présence constante mais transitoire dans le sang.

Des 13 lapins que nous avons infectés par voie intrapéritonéale ou intracérébrale aucun n'a présenté de symptômes ou

1. J. BERNARD, Polyglobulies et leucémies provoquées par les injections intra-médullaires de goudron. *Thèse de Paris*, 1936.

n'est mort; nous n'avons pas vu de lésions histologiques nettes et le virus n'a jamais pu être retrouvé dans le cerveau. Et cependant nous avons pu montrer l'existence chez le lapin d'une véritable infection inapparente, le virus apparaissant dans le sang vers le 6^e jour qui suit l'inoculation et en disparaissant avant le 10^e. Ce dernier phénomène peut être lié à l'existence d'anticorps neutralisants que nous avons décelés dans le sérum sanguin.

Expérience I. — Le lapin 657 A est inoculé le 11 mars 1936 par voie intrapéritonéale avec une souche « Cohen » de C. M. L. 4 souris témoins (73-76) reçoivent la même émulsion dans le cerveau. 3 meurent du 7^e au 8^e jour; la 4^e est sacrifiée le 14^e jour; toutes présentent des lésions intenses et typiques.

Le lapin 657 A suivi 6 semaines ne présente aucun symptôme.

Expérience II. — Le lapin 658 A inoculé sous la peau avec une souche N virulente pour les souris témoins, ne réagit pas davantage.

Expérience III. — Le lapin 659 A est inoculé le 11 mars 1936 par voie intrapéritonéale avec une souche de virus Westcott ainsi que 3 souris témoins (78-80) qui reçoivent la même émulsion dans le cerveau et meurent avec des lésions typiques du 6^e au 8^e jour.

Le lapin ne paraît pas malade. Il est réinoculé par voie intrapéritonéale le 9^e jour avec une émulsion cérébrale des souris 31, 32 en même temps que 2 souris témoins (111, 112) inoculées par voie intracérébrale.

Les souris 111, 112 sacrifiées le 14^e jour présentent des lésions typiques mais d'intensité faible. Le lapin ne réagit pas.

Une troisième inoculation intrapéritonéale est pratiquée 8 jours plus tard avec le cerveau de la souris 80. Le 9 avril l'animal se casse une patte et est sacrifié. L'examen histologique ne montre aucune lésion cérébrale ni hépatique; il existe des foyers de congestion pulmonaire. Une émulsion de foie et de cerveau est inoculée le 22 mai 1936 dans le cerveau de 3 souris (358-360). La souris 358 meurt le 5^e jour; les souris 359 et 360 sont sacrifiées agonisantes le 9^e et le 12^e jour; l'examen histologique des 3 souris reste négatif. Une émulsion cérébrale est de nouveau inoculée le 2 juin à 3 souris (489-491). L'une meurt le lendemain; les 2 autres le 11^e et le 16^e jour. L'examen histologique de la souris 480 montre des lésions d'encéphalite avec petite infiltration cellulaire, mais pas de lésions méningées.

Le sérum du lapin se montre fortement neutralisant.

Expérience IV. — Le lapin 660 A est inoculé par voie intrapérito-

néale le 11 mars 1936 avec une souche de virus Armstrong (souris 26 et 27). 3 souris témoins (81-83) reçoivent la même émulsion dans le cerveau et meurent le 7^e et 8^e jour avec des lésions typiques. Le lapin ne réagit pas.

Il est réinoculé le 9^e jour par voie intrapéritonéale avec une émulsion cérébrale des souris 28 et 25; 2 souris témoins (113, 114) reçoivent la même émulsion dans le cerveau et meurent le 8^e et 9^e jour avec des lésions typiques. Le lapin ne réagit pas. Il est saigné le 21^e jour. L'examen histologique montre une réaction méningée légère; le foie est normal.

L'émulsion cérébrale est inoculée à 2 souris (165, 166) le 1^{er} avril. La souris 166 meurt le 3^e jour; la souris 165 est sacrifiée bien portante le 14^e jour et l'examen histologique est négatif. Une émulsion de foie est inoculée aux souris 167, 168 qui restent bien portantes; l'une est sacrifiée le 14^e jour et l'examen histologique est négatif.

Le sérum du lapin éprouvé le 28 avril ne se montre pas neutralisant avec la technique employée.

Expérience V. — Le lapin 661 A est inoculé par voie intrapéritonéale le 11 mars 1936 avec une souche de notre virus Paris (souris 67, 68).

4 souris témoins (89-92) reçoivent la même émulsion par voie intracérébrale et meurent du 6^e au 8^e jour avec des lésions typiques et intenses. Le lapin ne réagit pas.

Il est réinoculé le 9^e jour par voie intrapéritonéale avec 2 centimètres cubes d'une émulsion cérébrale des souris 51, 52, 53 qui tue une souris témoin (115) en 9 jours; une 3^e inoculation est pratiquée par la même voie 8 jours plus tard; l'animal meurt le lendemain et l'autopsie montre des lésions de pneumonie. L'examen histologique du cerveau décèle une méningite à polynucléaires (cerveau stérile). L'émulsion cérébrale est inoculée le 22 mai 1936 à 3 souris (361-363) qui meurent en 5, 13 et 14 jours sans lésions de méningite.

Expérience VI. — Le lapin 662 A est inoculé par voie intrapéritonéale avec une souche de notre virus Paris (souris 61) le 11 mars 1936. 4 souris témoins (93-96) reçoivent la même émulsion par voie intracérébrale; la souris 96 meurt le lendemain; les souris 93 et 94 meurent respectivement le 7^e et 11^e jour avec des lésions typiques; la souris 95 est sacrifiée le 13^e jour et ne présente pas d'atteinte méningée. Le lapin ne réagit pas.

Il est sacrifié le 21^e jour; l'examen histologique ne montre ni lésion méningée, ni lésion hépatique. L'émulsion cérébrale est inoculée à 2 souris (169, 170). La souris 169 meurt le 4^e jour mais présente des lésions intestinales et de la diarrhée; il y a une réaction méningée du

type infectieux et la culture du cerveau est positive ; la souris 170 est sacrifiée le 14^e jour et ne présente pas de lésions. L'émulsion du foie est inoculée aux souris 171, 172 ; la souris 172 meurt le 3^e jour, la souris 171 est sacrifiée le 14^e jour et montre une légère infiltration méningée en foyers.

Expérience VII. — 2 lapins âgés de 4 jours (100, 101) et 2 lapins âgés de 10 jours (102, 103) sont inoculés le 4 mai 1936, par voie intracérébrale, avec une souche de virus Armstrong (souris 163).

Le lapin 100 ne paraît pas réagir et est sacrifié le 10^e jour. Le cerveau présente un abcès au point d'inoculation ; l'examen histologique montre des lésions très intenses de méningite basilaire. Une émulsion cérébrale est injectée le 2 juin 1936 à 3 souris (416-418). La 1^{re} meurt le 6^e jour, les 2 autres le 10^e jour, sans lésions évidentes de C. M. L. (cerveaux stériles).

Le lapin 101 est sacrifié le 31^e jour ; il présente aussi un abcès au point d'inoculation ; l'examen histologique montre un œdème méningé important surtout à la base sans autres altérations.

Le lapin 102 est sacrifié le 10^e jour ; l'examen histologique est négatif. Une émulsion cérébrale est inoculée le 2 juin 1936 à 3 souris (419-421). La souris 419 meurt le 10^e jour ; la souris 420 est sacrifiée agonisante le 14^e jour ; la souris 421 meurt le 13^e jour ; aucune ne présente de lésion nette (cerveaux stériles).

Le lapin 103 est sacrifié le 31^e jour ; l'examen histologique ne montre qu'un peu d'œdème méningé.

Expérience VIII. — 2 petits lapins sont inoculés par voie intracérébrale le 17 mars 1936 avec une émulsion cérébrale de la souris 51 ainsi que 4 souris témoins (106-109).

2 des témoins meurent le 8^e jour ; un des cerveaux est autolysé et n'est pas examiné ; l'autre présente des lésions typiques et intenses ; les 2 autres témoins sont sacrifiés le 15^e jour, l'un présente des lésions douteuses, l'autre des lésions typiques.

Les 2 lapins ne paraissent pas malades, ils sont sacrifiés le 20^e jour ; l'examen histologique ne montre aucune lésion méningée ni pulmonaire. Une émulsion cérébrale de chacun d'eux est injectée respectivement à 3 souris (352-354 et 355-357) : 5 souris meurent respectivement le 5^e, 6^e, 8^e, 9^e et 12^e jour ; une seule présente à l'examen histologique une légère réaction méningée. La 6^e souris est éprouvée après 29 jours avec une souche virulente et meurt en 9 jours.

Expérience IX. — *Infection inapparente du lapin.* — Le lapin 712 A est inoculé le 9 novembre 1936 par voie sous-cutanée avec 2 centimètres cubes d'une émulsion tuant les 2 souris témoins en 6 et 7 jours avec des lésions typiques.

Le 12 novembre (4^e jour) on prélève du sang à la veine marginale de l'oreille et on l'inocule à 4 souris (2.394-2.397). Aucune ne paraît malade; elles sont sacrifiées le 13^e jour; une seule présente une légère infiltration méningée.

Le 14 novembre (6^e jour) du sang est à nouveau prélevé et inoculé à 4 souris (2.400-2.403). Aucune ne paraît malade; sacrifiées le 11^e jour elles présentent toutes des lésions légères, intenses ou très intenses.

Le 16 novembre (8^e jour) du sang est à nouveau prélevé et inoculé à 4 souris (2.512-2415). L'une meurt le lendemain; les 3 autres sacrifiées le 10^e jour ne présentent pas de lésion.

Le 20 novembre (12^e jour) 3 souris (2.454-2.456) sont à nouveau inoculées. Elles sont sacrifiées 10 jours plus tard : aucune ne présente de lésion.

Le lapin est sacrifié le 14 décembre (36^e jour). L'examen histologique du cerveau, du foie et de la rate est négatif.

V. — CHEZ LE HAMSTER

Nous avons eu la bonne fortune de pouvoir étudier la transmissibilité de l'affection au hamster dont on connaît la susceptibilité si spéciale pour une série de virus neurotropes. Cet animal n'a pas non plus paru réagir aux inoculations, mais il ressort de nos protocoles que le virus peut se retrouver dans le cerveau à condition de ne pas sacrifier trop tardivement les animaux. S'agit-il là encore d'affection inapparente? Nous n'avons pu le démontrer.

Expérience I. — Une souche de virus Armstrong (virus glyceriné datant du 14 novembre 1935) est inoculée par voie intracérébrale au hamster 36 et à 4 souris témoins (25-28) le 24 février 1936.

La souris 25 meurt le 7^e jour, mais la culture du cerveau est positive (coli) et les lésions histologiques restent douteuses. Les 3 autres souris meurent le 8^e jour; les souris 26 et 28 présentent des lésions de méningite corticale; la souris 27 des lésions typiques et les passages ultérieurs sont positifs (cerveaux stériles).

Le hamster 36 ne paraît pas malade. Il est sacrifié bien portant le 7 avril 1936. L'examen histologique montre une méningite basilaire d'intensité moyenne (cerveau stérile). Foie et poumons sont histologiquement normaux.

Une émulsion cérébrale du hamster 36 est inoculée le 27 avril 1936 à 2 souris (226, 227). Aucune des deux ne paraît malade; elles sont sacrifiées bien portantes le 7 mai. A l'examen histologique la souris 226 ne présente pas de lésion, la souris 227 montre une infiltration méningée discrète.

Expérience II. — Une souche du virus Westcott de Londres (virus glycérimé du 14 novembre 1935) est inoculée au hamster 35 et à 4 souris (29-32) par voie intracérébrale le 24 février 1936.

La souris 29 meurt le 5^e jour mais la culture du cerveau est positive (colibacille) et les lésions histologiques douteuses. Les souris 31, 30, 32 meurent toutes les 3 le 8^e jour, avec des lésions typiques, intenses, et les passages ultérieurs sont positifs.

Le hamster 35 ne paraît pas malade. Il est sacrifié bien portant le 10 mars 1936. L'examen histologique montre une légère méningite corticale et basilaire sans atteinte des plexus choroïdes; il existe des lésions de broncho-pneumonie, sans germe figuré visible dans le poumon; le foie est normal.

Une émulsion cérébrale du hamster 35 est inoculée le 11 mars 1936 à 2 souris (84-85). La souris 84 paraît malade le 7^e jour; elle est sacrifiée mais la culture du cerveau et des organes sont positives et l'examen histologique du cerveau est négatif. La souris 85 est sacrifiée agonisante le 9^e jour; les cultures du cerveau et des organes sont positives mais l'examen histologique du cerveau montre des lésions typiques de C. M. L.

3 souris (141-143) sont à nouveau inoculées le 25 mars 1936 avec l'émulsion cérébrale du hamster 35; l'une d'elles meurt le 13^e jour; les 2 autres sont sacrifiées bien portantes le 21^e jour; aucune des 3 ne présente de lésions typiques.

Expérience III. — Une émulsion cérébrale de la souris 9 (ayant présenté des lésions typiques après inoculation de sérum de rougeoleux) est additionnée d'empois d'amidon stérile et inoculée le 24 février 1936 au hamster 38 et à 5 souris témoins (33-37) par voie intracérébrale.

Les souris 36 et 37 meurent en 48 heures; la souris 33 au 5^e jour avec de faibles lésions méningées; la souris 34 le 8^e jour avec des lésions typiques; la souris 35 le 13^e jour avec des lésions typiques.

Le hamster 38 ne paraît pas malade. Il est sacrifié bien portant le 10 mars 1936.

Une émulsion cérébrale du hamster 38 est inoculée par voie cérébrale à 3 souris (86-88) le 11 mars 1936. La souris 86 meurt le 9^e jour, mais présente à l'autopsie une congestion pulmonaire bilatérale; la culture du foie est positive et l'examen histologique du cer-

veau ne montre aucune lésion. La souris 87 meurt le 11^e jour et présente à l'examen histologique une infiltration des septums (cerveau stérile). La souris 88 meurt également le 11^e jour mais le cerveau est autolysé et l'on ne pratique pas de coupes.

4 souris sont à nouveau inoculées le 25 mars 1936 avec une émulsion cérébrale du hamster 38. Aucune ne paraît malade. Elles sont sacrifiées le 21^e jour; l'une ne présente pas de lésions; l'autre des lésions douteuses; les deux dernières ont des lésions intenses et typiques.

VI. — CHEZ LE FURET

Le furet, à l'instar du hamster, était particulièrement intéressant à étudier, en raison de sa sensibilité à certains virus neurotropes auxquels ne réagissent pas les animaux courants de laboratoire (tel par exemple le virus de l'influenza récemment isolé). Il n'a pas paru toutefois réagir à notre souche.

Le furet putoisé 11 est inoculé à la fois par voie intracérébrale (1/5 cm³) et par voie intrapéritonéale (1 cm³) avec une souche virulente pour les témoins.

L'animal ne réagit pas. Sacrifié le 10^e jour il ne présente pas de lésion méningée. Une émulsion cérébrale est inoculée à 4 souris (2.054-2.057).

Les souris ne sont pas malades; 2 d'entre elles sacrifiées le 10^e jour ne présentent pas de lésion; les 2 dernières sont éprouvées le 25^e jour et meurent en 8 jours avec des symptômes typiques et des lésions caractéristiques.

Findlay rapporte aussi avoir eu des résultats négatifs chez le furet; la courbe thermique de cet animal reste normale après l'inoculation.

VII. — CHEZ LES OISEAUX

Les oiseaux ne paraissent pas sensibles au virus de la C. M. L. Des poules, des poussins, des canaris, des pigeons ont été inoculés sans résultat.

Des expériences intéressantes ont cependant été réalisées par Bengston et Wooley qui ont réussi à cultiver le virus dans des œufs de poules fécondés et en période d'incubation, par inoculation à la membrane chorio-allantoïdienne. Il s'agit bien d'une culture et non d'une simple conservation du virus puisque les auteurs ont pu réaliser 8 passages d'œuf à œuf et qu'au 8^e passage la dilution du virus original était au moins de 10^{-23} . Les tissus de l'embryon sont virulents à de très fortes dilutions, mais il ne semble pas que le pouvoir pathogène du virus pour la souris ait été exalté par ces passages.

Bien qu'un grand nombre d'œufs soient trouvés morts vers le 9^e ou 10^e jour, les séries inoculées paraissent donner autant de poussins que les séries témoins. Toutefois « il y avait une différence assez marquée dans l'aspect des deux groupes de poussins, surtout nette 2 à 3 jours après l'éclosion. Les poussins du groupe inoculé étaient nettement moins actifs; leur duvet avait un aspect grossier et les yeux paraissaient somnolents. Cependant tous les poussins guérissent et parurent bientôt aussi sains que ceux de l'autre groupe, sauf un qui présentait une déformation très prononcée des pattes, séquelle vraisemblable d'une infection sévère ». Il faut noter que, au contraire de ceux de l'embryon, les tissus du poussin ne contiennent plus de virus. Il faut rapprocher de ces résultats d'inoculation expérimentale la curieuse constatation de Laigret et Durand qui auraient retrouvé le virus de la chorio-méningite dans le liquide de broyage d'embryons de poulet non inoculés. Si les recherches de vérification actuellement en cours confirment cette donnée au premier abord surprenante, elle témoignera d'une diffusion considérable du virus dans la nature, et il deviendra évident que nous ne soupçonnons à l'heure actuelle qu'une partie très limitée de son action pathogène.

Nous avons essayé de reprendre les expériences de Bengston et Wooley, mais nous n'avons pu reproduire leurs résultats :

Une émulsion cérébrale du singe 59 (dont la virulence a déjà été vérifiée sur les souris 212-215) est inoculée le 13 mai à 6 œufs de poule à des stades divers d'incubation (18 jours, 16 jours et 14 jours) et à 3 souris témoins.

Les témoins meurent respectivement le 7^e, 8^e, et 13^e jour; l'un d'eux présente des lésions typiques.

Le 18 mai (6^e jour) on inocule le matériel provenant des œufs à 6 groupes de souris.

Œuf 1 : Matériel inoculé : membranes.

Souris 331 : meurt le 5^e jour; pas de lésion histologique.

Souris 332 : sacrifiée sans symptômes le 17^e jour; présence d'une légère infiltration choroidienne.

Œuf 2 : Matériel inoculé : broyat d'embryon et de membranes.

Souris 333 : sacrifiée sans symptômes le 17^e jour; pas de lésions.

Souris 334 : sacrifiée sans symptômes le 17^e jour; infiltration méningée légère.

Œuf 3 : Matériel inoculé : broyat d'embryon et membranes.

Souris 335 et 336 : sacrifiées sans symptômes le 17^e jour; pas de lésions.

Œuf 4 : Clair, matériel inoculé : jaune délayé.

Souris 337, 338 : sacrifiées sans symptômes le 17^e jour; pas de lésions.

Œuf 5 : Matériel inoculé : jaune.

Souris 339 : meurt le 13^e jour; pas de lésion.

Souris 340 : meurt le 15^e jour; corps dévoré, pas d'examen histologique.

Œuf 6 : Matériel inoculé : membranes.

Souris 341 : meurt le 15^e jour; œdèmes des plexus mais aucune lésion d'infiltration.

Souris 342 : sacrifiée sans symptômes le 17^e jour; pas de lésion.

VIII. — CHEZ LE CHAT

Il nous a paru intéressant de rechercher la sensibilité du chat au virus, cet animal pouvant réaliser l'hôte intermédiaire entre la souris et l'homme. Nos recherches montrent toutefois que le chat ne paraît pas réceptif.

Une émulsion cérébrale du singe 59 maintenue à congélation depuis le 18 avril est inoculée le 16 mai dans le cerveau de 5 chats nouveau-nés âgés de 36 heures et de 3 souris témoins (325-327).

Les 3 souris meurent respectivement en 7, 8 et 13 jours; une seule présente des lésions typiques.

Le chat 1 meurt le 4^e jour mais le cerveau est autolysé quand on le prélève et l'examen histologique impossible.

Le chat 2 meurt le 4^e jour; l'examen histologique montre une méningite notable avec un peu d'infiltration du parenchyme; il n'y a

ni choroïdite, ni manchons périvasculaires. Une émulsion cérébrale est inoculée le 22 mai à 3 souris (349-351). La souris 349 meurt le 6^e jour avec des lésions méningo-choroïdiennes peu intenses; la souris 350 meurt le 10^e jour sans lésions apparentes; la souris 351 est sacrifiée le 13^e jour et présente une encéphalite à germes figurés.

Le chat 3 meurt le 6^e jour. L'examen histologique montre une méningite légère; les plexus choroïdes sont normaux; il existe une infiltration cellulaire en foyers dans certaines régions de la substance grise (corne d'Ammon).

Le chat 4 paraît malade et aveugle le 7^e jour et est sacrifié. L'examen histologique montre une méningite discrète, une infiltration légère autour des ventricules latéraux; les plexus choroïdes sont normaux. Une émulsion cérébrale est inoculée le 23 mai à 3 souris (371-373). Les souris 371 et 372 meurent le 4^e jour et ne présentent histologiquement que des lésions douteuses; la souris 373 est sacrifiée bien portante le 13^e jour et l'examen histologique est négatif.

Le chat 5 paraît malade et aveugle, il est sacrifié le 12^e jour. L'examen histologique montre une légère réaction méningée. Une émulsion cérébrale est inoculée le 9 juin à 3 souris (486-488). La souris 486 meurt le 10^e jour et présente une infiltration des plexus choroïdes; mais la culture du cerveau est positive et l'on ne peut faire de passages; les souris 487 et 488 ne paraissent pas malades; éprouvées le 29 juin avec une émulsion virulente elles meurent respectivement le 7^e et le 9^e jour avec des lésions histologiques typiques.

D'autres animaux ont encore été inoculés. Findlay et Stern n'ont obtenu qu'un résultat négatif chez *le hérisson*, chez *le chien* et chez *le porc*. Nous avons nous-même inoculé sans effet apparent un porc par voie intracérébrale. Ces constatations sont à opposer à celles qui ont été faites dans la méningite lymphocytaire des porchers où cet animal paraît jouer le rôle de réservoir de virus. Toutefois l'étude de l'élimination urinaire n'a pu être pratiquée, et l'on ne saurait conclure de ces résultats négatifs à une opposition fondamentale du virus en cause.

IX. — LA MALADIE DU SINGE

L'étude de la maladie d'Armstrong chez le singe est d'un intérêt évident. Différentes espèces réagissent en effet à l'ino-

culation du virus et le tableau morbide n'est pas sans analogie avec celui qu'on observe chez l'homme.

Le travail le plus important jusqu'ici a été réalisé par Armstrong et ses collaborateurs sur 51 rhésus. Findlay a noté la haute susceptibilité d'une autre variété de macaque (*macacus irus*) ; Laigret et Durand trouvent par contre les petits singes irrégulièrement sensibles. Nos recherches personnelles ont porté sur 12 singes dont 4 callitriches, 5 cynocéphales, 2 rhésus et 1 chimpanzé. Tous les animaux ont contracté l'infection, mais celle-ci a été nettement plus sévère chez les rhésus.

1° Inoculation intracrânienne.

3 à 6 jours après l'inoculation intracérébrale d'une forte dose de virus la température s'élève à 40 ou 41°. Avec le début de la fièvre l'animal commence à paraître malade ; il refuse la nourriture, reste assis dans un coin de sa cage, prend un aspect abattu et prostré. Armstrong et Lilie ont signalé la lenteur et la raideur des mouvements, la possibilité d'un très léger tremblement intentionnel des mains et l'existence, à titre exceptionnel, de contractures passagères. Rivers et Scott ont cru observer de l'hyperesthésie chez un de leurs animaux. Findlay et Stern n'ont pas rencontré de symptômes neurologiques jusqu'à la chute terminale de la température ; à ce moment ils notent de la faiblesse des pattes postérieures, du ptosis et, chez un macaque inoculé dans le péritoine, un nystagmus net. Nous avons personnellement constaté chez un de nos rhésus les plus malades, au moment de la chute thermique, des symptômes voisins : l'animal restait prostré dans sa cage, couché en chien de fusil, incapable de se relever. Il n'y avait cependant pas de paralysie car l'animal mis debout pouvait faire quelques pas ; étendu sur le dos il présentait une crise tonico-clonique, les membres inférieurs contracturés en flexion et des secousses convulsives agitant les yeux. Chez nos autres singes, moins sévèrement atteints, tout symptôme neurologique fit défaut. Signalons que Findlay et Stern ont parfois trouvé à l'examen du fond d'œil un œdème papillaire précoce.

L'étude du liquide céphalo-rachidien ne semble pas avoir jamais été faite systématiquement; nous n'avons pu l'entreprendre nous-même qu'incomplètement par suite de la difficulté d'en obtenir une quantité suffisante chez les petits singes. Le liquide est clair ou à peine opalescent, de pression légèrement augmentée avec une hypercytose considérable : 150 à 3.000 cellules (Armstrong et Dickens), 1.410 cellules (Rivers et Scott). Dans un de nos cas nous trouvons 52 éléments le 5^e jour et 530 le 14^e; le singe 14 avait 120 éléments le 4^e jour et le singe 8, 2.950 éléments le 11^e jour. Cependant Laigret n'a obtenu de réaction méningée que dans le 1/5 des cas. Ces éléments cellulaires comprennent en majorité des lymphocytes typiques mais aussi des éléments à noyau moins condensé et à protoplasma plus abondant; nous n'avons pas rencontré de polynucléaires, même à un stade précoce. L'albuminorachie peut être élevée (1 gr. 20 dans un de nos cas) mais les autres composants du liquide restent à leur taux normal; Armstrong et Dickens donnent les chiffres suivants par 100 centimètres cubes de liquide : sucre 60 milligrammes, NaCl 891 milligrammes, azote uréique 17 mgr. 6, les chiffres obtenus sur une série de singes normaux témoins étant de : sucre 56 milligrammes, NaCl 812, azote uréique 16, 8. La réaction du benjoin colloïdal que nous avons recherchée dans deux cas était considérablement perturbée avec un échantillon de liquide contenant 2 950 cellules (mais aussi beaucoup d'hématies) et à peine élargie avec un liquide où l'on n'en trouvait que 120.

Le reste de l'examen est habituellement négatif; on ne constate guère de dyspnée malgré la fréquence de l'atteinte pulmonaire; il n'y a pas de troubles digestifs nets. L'urée sanguine n'a pas présenté de modifications dans les cas où nous l'avons dosée. Un certain degré d'hyperleucocytose sanguine est fréquent. La formule sanguine n'a montré aucune perturbation intéressante à Armstrong et Lilie, ni à Findlay et Stern, et nous n'avons guère noté qu'une raréfaction transitoire des éosinophiles.

La durée de l'état fébrile est variable : 1 à 3 jours (Rivers

et Scott), 3 à 10 jours (Armstrong et Lillie). Elle a été d'environ 7 à 8 jours dans nos cas; il est habituel qu'elle dépasse 40° en période aiguë; parfois l'ascension thermique n'est qu'ébauchée et la période fébrile brève.

L'évolution de la maladie est très différente suivant les souches. Certaines paraissent très pathogènes pour le singe: Armstrong et Lillie ont vu mourir 42 singes sur 51; Findlay et Stern en ont perdu 13 sur 15; dans ces cas la survie après l'inoculation a varié de 6 à 18 jours avec une moyenne de 11 jours (Armstrong) ou de 13 jours (Findlay); une chute thermique brutale précède souvent la mort. Par contre Rivers et Scott tiennent la guérison pour habituelle; nous-même n'avons perdu que 2 des animaux chez qui nous avons laissé l'évolution se faire jusqu'à son terme. Un chimpanzé inoculé par voie intra-cérébrale n'a même paru à aucun moment malade (température non prise), bien que l'inoculation de son sang ait fait la preuve de la réalité de l'infection, et plusieurs autres de nos singes n'ont eu qu'une réaction thermique légère pour tout symptôme.

Inoculation par différentes voies.

L'inoculation par voie intraveineuse, intrapéritonéale, sous cutanée a été réalisée par Armstrong avec un résultat positif; le tableau clinique est semblable à celui qu'entraîne l'infection par voie cérébrale et s'accompagne pareillement d'une importante réaction méningée.

Findlay et Stern ont infecté 2 rhésus par badigeonnage de la peau légèrement scarifiée; l'un des singes eut un peu de fièvre du 5^e au 7^e jour et le second garda une température normale; mais les sérums de l'un et de l'autre contenaient des anticorps 15 jours après l'inoculation. Ce passage du virus à travers la peau peut avoir une certaine importance dans l'étude de la contamination chez l'homme.

Avec notre souche, moins pathogène pour le singe, nous n'avons pu obtenir l'infection après instillation intranasale de virus chez le cynocéphale 15.

Infection naturelle chez le singe.

Existe-t-il une affection spontanée chez le singe ? Cela semble résulter du travail d'Armstrong et Wooley. Ces auteurs éprouvent les sérums de 44 singes qui n'avaient jamais été inoculés de chorio-méningite et trouvent dans 5 d'entre eux la présence d'anticorps neutralisants pour ce virus. D'autre part, sur 51 singes inoculés avec cet agent infectieux 3 ne présentèrent ni fièvre, ni symptômes morbides. Enfin chez un singe inoculé avec une souche de poliomyélite on trouva dans le cerveau le virus chorio-méningitique. Là encore s'affirme la tendance à la diffusion sous une forme inapparente qui nous paraît une des grandes caractéristiques de la maladie d'Armstrong.

Le callitriche n° 5 est inoculé le 25 février 1936 par voie intracérébrale avec 0,75 d'une émulsion de cerveau de la souris 9 en même temps que 5 souris témoins (33-37).

Les souris témoins meurent toutes et deux d'entre elles présentent des lésions typiques.

Le singe ne paraît pas réagir pendant les premiers jours et la température se montre à peu près normale. Le 2 mars (6^e jour), elle atteint 38°5 ; le 3 mars le singe paraît abattu et reste immobile dans un coin de sa cage. On pratique une ponction du cœur et le sang citraté est inoculé à 3 souris (70-72) et à 2 cobayes.

Le cobaye 13/14 inoculé par voie intracérébrale meurt immédiatement ; le cobaye 11-12 inoculé par voie intrapéritonéale (1 cm² 5) est trouvé mort le lendemain.

Les souris 71 et 72 inoculées par voie intrapéritonéale ne paraissent pas malades ; sacrifiées le 18^e jour, elles ne présentent pas de lésions histologiques, sauf un foyer de cellules rondes au voisinage d'un plexus choroïde chez l'une d'elles.

Par contre, la souris 70 inoculée par voie intracérébrale meurt le 8^e jour avec des lésions typiques et intenses.

Le singe 8, petit cynocéphale ayant déjà servi à des inoculations de sérum de rougeoleux, reçoit le 3 mars 1936, par voie intracérébrale, 1 centimètre cube d'une émulsion de foie et de rate de la souris 9. 4 souris témoins (66-69) inoculées avec le même matériel sont toutes malades ou meurent du 7^e au 8^e jour et présentent toutes des lésions typiques et intenses à l'examen histologique.

La température du singe s'élève le 6^e jour et le 7^e elle atteint 40°.

Elle se maintient 4 jours autour de 40° et tombe définitivement le 11^e jour. Le 11^e jour une ponction sous-occipitale est pratiquée. Elle retire un liquide clair contenant 2.950 éléments par millimètre cube (nombreuses hématies). La réaction du benjoin colloïdal montre une précipitation étendue.

Le liquide céphalo-rachidien est inoculé à 4 souris (97-100) par voie intracérébrale et à 2 souris (101, 102) par voie intrapéritonéale.

La souris 97 meurt le 3^e jour, mais les cultures des organes sont positives et le cerveau ne présente pas de lésion ; la souris 98 malade, est sacrifiée le même jour ; les cultures des organes sont positives, il n'y a pas de lésions méningées ; les souris 99 et 100 sont sacrifiées sans symptômes apparents le 14^e jour et présentent toutes deux des lésions typiques.

La souris 101 est sacrifiée le 14^e jour sans symptômes apparents et ne présente pas de lésion méningée.

La souris 102 a été inoculée par voie intrapéritonéale avec un mélange à parties égales de sang et de L. C. R. ; sacrifiée le 14^e jour, elle ne présente pas de lésion méningée.

Le singe 59, petit cynomolgus ayant déjà servi à des inoculations de poliomyélite, reçoit le 11 avril 1936 par voie intracérébrale 1 centimètre cube d'une émulsion cérébrale de la souris 90.

3 souris témoins (191-193), inoculées avec le même matériel, meurent respectivement le 6^e, 6^e et 8^e jour, avec des lésions typiques et intenses.

Le singe reste vif les premiers jours. Le 6^e jour, par contre, on le trouve blotti au fond de sa cage et sa température atteint 40°2 ; le lendemain elle monte à 40°6, l'animal a une respiration rapide et paraît souffrir. Le 8^e jour la température descend à 39°2 ; on pratique une ponction sous-occipitale qui montre 515 éléments par millimètre cube (nombreuses hématies). L'animal est sacrifié le soir même (18 avril).

Le liquide céphalo-rachidien est inoculé à 3 souris (209-211) qui meurent toutes le 8^e jour avec des lésions histologiques typiques et intenses et les passages ultérieurs sont positifs.

Le sang prélevé le jour de la mort est conservé à la glacière, et inoculé le 23 avril à 2 souris (216, 217) qui meurent respectivement en 8 et 12 jours avec des lésions typiques et intenses.

L'émulsion cérébrale est inoculée le 23 avril à 4 souris (212-215). La souris 212 meurt le 6^e jour sans méningite apparente ; les souris 213 et 214 meurent le 8^e jour avec des lésions typiques et intenses et les passages ultérieurs sont positifs. La souris 215 est sacrifiée le 15^e jour et présente des lésions typiques.

Une émulsion de moelle épinière est injectée le 23 mai à 3 souris

(368-370). Deux meurent respectivement le 6^e et le 8^e jour sans lésions méningées évidentes.

Le singe 12, cynocéphale neuf, est inoculé le 4 juin 1936 par voie intracérébrale avec 1 centimètre cube d'une émulsion au 1/100^e de cerveau du singe 59 conservée à congélation (sans glycérine) depuis le 18 avril.

Un essai de titration de la virulence du matériel utilisé, à des dilutions variées, avant et après centrifugation, est pratiqué en même temps sur 24 souris. L'expérience est malheureusement contrariée par une épidémie qui supprime beaucoup des animaux en expérience. Néanmoins l'émulsion employée diluée elle-même au 1/10^e, tue 2 souris sur 3 respectivement le 6^e et le 11^e jour, avec des lésions typiques (souris 447, 448).

La température du singe s'élève à 39°9 dès le 3^e jour; elle reste élevée, atteignant 40°6 les 6^e et 7^e jour; elle tombe à 39°1 le 10^e jour et se maintient ensuite à la normale.

Au point de vue clinique, en dehors de l'abattement en période fébrile, du refus des aliments, d'une certaine lenteur des mouvements, il n'y eut aucun symptôme net. Aucune crise convulsive, aucun trouble parétique n'ont été observés. Le 5^e jour une ponction lombaire est pratiquée et retire un liquide peu teinté contenant 52 éléments par millimètre cube (dont 5 poly.). Le 7^e jour une nouvelle ponction lombaire ne ramène que quelques gouttes d'un liquide fortement teinté dont on ne pratique pas la numération; le 14^e jour, 4 jours après la défervescence un examen du liquide rachidien lombaire montre 530 éléments par millimètre cube qui sont tous mononucléés (nombreuses hématies). Ce liquide est inoculé à 3 souris (545-547). La souris 545 meurt le 12^e jour avec des lésions typiques; les souris 546 et 547 sont sacrifiées le 21^e jour, l'une présente une infiltration légère des plexus choroïdes, l'autre n'a aucune lésion.

Des dosages d'urée sanguine pratiqués avant l'inoculation et en période aiguë n'ont pas révélé de modifications sensibles (0,43 p. 1.000 contre 0,42 p. 1.000).

La formule sanguine a été étudiée à chaque ponction cardiaque. Elle a montré dans ce cas une polynucléose relative en période d'état, avec disparition des éosinophiles qui reparaissent à la convalescence; les cellules mononucléées ne correspondent pas à des lymphocytes typiques mais sont formées en majeure partie de grands éléments à noyau assez dense, à chromatine épaisse, à protoplasma abondant, sans grains azurophiles; rarement il s'agit de véritables monocytes; nous n'avons pas noté de variations relatives importantes entre les taux de ces différents éléments mononucléés. Nous rapportons seulement les taux des éléments mono et polynucléés :

4 juin, avant l'inoculation : éléments mononucléés : 76; polynucléaires : 24 (dont neutro 14; éosino 10).

10 juin, éléments mononucléés : 45; polynucléaires 55, tous neutrophiles; disparition des éosinophiles.

15 juin, éléments mononucléés; 31; polynucléaires neutro : 69 (dont 3 métamyélocytes).

17 juin, éléments mononucléés : 81; polynucléaires : 19 (dont 4 éosinophiles).

A noter la polysegmentation des polynucléaires (5 à 9 noyaux).

La virulence du sang a été étudiée à plusieurs reprises. Un prélèvement de sang est pratiqué le 5^e jour à la veine fémorale et le sang inoculé aussitôt à 3 souris (465-467). Les souris 465 et 466 meurent le 7^e jour, mais on ne constate histologiquement qu'une légère réaction méningée; la souris 467 meurt le 8^e jour avec des lésions extrêmement intenses et typiques.

Le 10 juin (7^e jour), on prélève de nouveau du sang au singe par ponction cardiaque et on l'inocule aussitôt à 3 souris (495-497) par voie intracérébrale. La souris 495 meurt le 6^e jour et présente de grosses lésions méningées de la base, sans atteinte des plexus choroïdes; la souris 496 meurt le 8^e jour, mais l'examen histologique est rendu impossible par un défaut d'orientation des coupes; la souris 497 meurt le 15^e jour avec des lésions typiques des plexus choroïdes et des méninges. 3 autres souris ont été inoculées avec le même sang par voie intrapéritonéale et ne présentent aucun trouble; le 20^e jour l'une meurt accidentellement, les deux autres sont éprouvées par voie intracérébrale avec une émulsion virulente et meurent respectivement le 7^e et le 9^e jour après l'épreuve avec des lésions typiques.

Le 12 juin (9^e jour), un nouveau prélèvement cardiaque est effectué et le sang inoculé à 3 souris (506-508). La souris 506 meurt le 5^e jour et ne présente que des lésions douteuses; la souris 507 meurt le 8^e jour avec des lésions typiques; la souris 508 survit; éprouvée le 18^e jour avec une émulsion virulente, elle ne paraît pas malade et est sacrifiée le 9^e jour après l'épreuve; l'examen histologique reste négatif.

Le 15 juin (12^e jour), 2 jours après la défervescence, une nouvelle ponction du cœur est pratiquée; le sang est aussitôt inoculé à la souris 515 par voie intrapéritonéale et à 3 souris (516-518) par voie intracérébrale. La souris 515 ne réagit pas et est sacrifiée le 19^e jour; l'examen histologique est négatif. La souris 516 meurt le 8^e jour mais le cerveau diffusé ne peut être coupé; la souris 517 meurt le 15^e jour; la souris 518 est sacrifiée le 19^e jour et l'examen est négatif.

Du sang prélevé au cœur le 17 juin est inoculé à 3 souris (548-550); l'une meurt le 8^e jour et présente des lésions typiques; les deux

autres sont sacrifiées le 22^e jour; l'examen histologique est normal chez l'une et montre des lésions typiques chez l'autre.

Le 22 juin (19^e jour), on prélève de nouveau du sang au singe par ponction cardiaque et on l'inocule à 3 souris, la souris 603 meurt le 4^e jour; la souris 602 meurt le 5^e jour avec un abcès au point d'inoculation dans le cerveau; la souris 601 meurt le 7^e jour mais le cerveau diffluent ne peut être coupé.

Le 20 juillet (47^e jour), du sang est de nouveau prélevé au cœur et inoculé à 4 souris (785-788). La souris 788 meurt le 5^e jour; la souris 785 meurt le 7^e jour sans lésions appréciables; la souris 786 meurt le 11^e jour et la souris 787 est sacrifiée le lendemain; aucune ne présente la moindre atteinte méningée.

Nous avons également recherché la *virulence de la salive*. Un échantillon prélevé le 12 juin et conservé à la glacière, est filtré le 17 juin sur bougie Chamberland L₂ sous une pression de 50 à 60 centimètres de Hg. et inoculé à 4 souris (538-541); 2 souris meurent le 13^e jour, l'examen histologique est complètement négatif chez l'une et montre seulement deux foyers d'infiltration au voisinage des plexus choroïdes chez l'autre (culture du cerveau positive, passages impossibles). Les 2 souris restantes, sacrifiées le 17^e jour, ne présentent aucune lésion.

Le singe 13. callitriche neuf est inoculé le 4 juin 1936 par voie intracérébrale avec 1 centimètre cube de la même émulsion qui a servi pour le singe 12.

La température atteint 40° dès le lendemain; elle se maintient élevée et dépasse 41° le 6^e jour. L'animal ne présente aucun signe particulier mais paraît sévèrement malade et refuse sa nourriture; la mort surviendra le 12^e jour.

Une ponction lombaire et une ponction sous-occipitale tentées le 5^e jour sont restées blanches; le 7^e jour on retire quelques gouttes de liquide fortement teinté qui sont inocuées à la souris 505; celle-ci meurt le 6^e jour, mais le cerveau autolysé ne peut être coupé.

La formule sanguine a montré également le passage d'une mononucléose prédominante à une polynucléose toute relative avec chute des éosinophiles.

Le 4 juin (avant l'inoculation), on trouve : polynucléaires neutrophiles : 24; éosinophiles : 8; cellules mononucléées 68 (dont 63 grands mononucléaires).

Le 11 juin (48 heures avant la mort), leucocytes 9.600 dont : polynucléaires neutrophiles 47; cellules mononucléées 53.

Du sang a été prélevé au cœur le 3^e jour et inoculé à 3 souris (468-470). La souris 463 meurt le lendemain; la souris 469 est sacrifiée agonisante le 8^e jour et présente des lésions typiques mais légères; la

souris 470 meurt le 10^e jour et présente une infiltration méningée typique et intense.

Un nouveau prélèvement est pratiqué le 10 juin (7^e jour) le sang est inoculé à 3 souris (501-503). La souris 502 meurt le 9^e jour, la souris 501 est sacrifiée, malade, le 10 juin; toutes deux présentent des lésions typiques et marquées. La souris 503 meurt le 10^e jour mais on ne trouve pas de lésions histologiques. La souris 504 inoculée avec le sang par voie intrapéritonéale ne réagit pas, mais elle résiste à une inoculation intracérébrale d'épreuve 19 jours après; sacrifiée elle ne présente pas de lésions histologiques.

L'autopsie est pratiquée le 15 juin. Elle fait découvrir une péritonite purulente avec une quantité assez abondante de liquide louche libre dans le péritoine et quelques fausses membranes; les cultures et les frottis montrent la présence d'un diplocoque Gram positif. Le foie et la rate paraissent normaux, le rein est pâle avec un piqueté hémorragique de la corticale; les poumons sont normaux, le cerveau est congestionné.

A l'examen histologique on trouve une grosse réaction méningée de toute la corticalité qui va en s'atténuant vers les régions inférieures et disparaît au niveau du bulbe.

Les plexus choroïdes sont fortement œdématisés, mais ne présentent qu'une infiltration légère. Les vaisseaux sont congestionnés au voisinage de la corticalité et présentent des ébauches de manchons périvasculaires mais il n'y a pas de nodules encéphalitiques proprement dits. Le rein est normal, le foie en dégénérescence vacuolaire avec des dépôts de pigments, la rate fibreuse, hypoplasique.

Le singe 14, cynocéphale neuf, est inoculé le 19 juin 1936 par voie intracérébrale avec 1 centimètre cube d'une émulsion du cerveau de la souris 193, en même temps que 3 souris témoins (578-580).

2 des souris témoins sont sacrifiées agonisantes le 8^e jour; la 3^e est malade mais survit; elle est sacrifiée le 19^e jour; toutes les 3 présentent à l'examen histologique des lésions typiques.

La température du singe s'élève à 40°2 le 4^e jour, elle reste élevée les 3 jours suivants et l'animal est sacrifié en pleine période fébrile le 25 juin.

La symptomatologie clinique ne se différencie pas de celle observée dans les cas précédents, l'abattement a même été beaucoup moins net.

Une ponction lombaire pratiquée le 4^e jour a donné les résultats suivants :

Cytologie : 120 éléments;

Albumine : 1 gr.20;

Benjoin colloïdal : 000.001.122.000.000.0.

La formule sanguine n'a pas paru nettement modifiée par l'affection :

Le 22 juin, on note : poly neutro 29; éosino 3; cellules mononucléées, 68.

Le 24 juin, poly neutro 26; éosino 1; cellules mononuclée 73. A ce deuxième examen la proportion des petits lymphocytes a paru s'élever aux dépens des grands mononucléaires (28/45 au lieu de 9/59).

Du sang prélevé le 4^e jour par ponction cardiaque a été inoculé aussitôt à 3 souris (598-600). 2 sont mortes le 5^e et le 9^e jour, mais ne présentaient pas de lésions; la 3^e est sacrifiée agonisante le 9^e jour et montrait une atteinte méningée typique

4 autres souris (616-618 bis) sont inoculées avec du sang prélevé le 6^e jour; 1 meurt le 8^e jour; les 3 autres sont sacrifiées le 8^e et 10^e jour avec des signes cliniques caractéristiques; toutes présentent des lésions typiques à l'examen histologique.

3 souris (625-627) sont encore inoculées avec du sang prélevé immédiatement avant que l'animal ait été sacrifié et conservé 16 heures à la glacière. Une meurt le 8^e jour; les 2 autres sont sacrifiées sans signes nets le 12^e et le 32^e jour; toutes 3 présentent des lésions de faible ou de moyenne intensité, mais certaines.

Du liquide céphalo-rachidien prélevé après ouverture de la boîte crânienne est inoculé à 3 souris (622-624) après 16 heures de séjour à la glacière. Une souris meurt le 8^e jour; les 2 autres présentent le même jour des signes caractéristiques et sont sacrifiées; toutes 3 ont des lésions histologiques typiques.

A l'autopsie du singe le cerveau est très congestionné; les organes ne présentent macroscopiquement rien d'anormal. La culture du sang et celle du cerveau sont négatives. Histologiquement l'écorce pariétale, occipitale et frontale ne montrent qu'un œdème méningé, sans infiltration cellulaire; il en est de même autour de l'hippocampe; les plexus choroïdes sont à peine infiltrés. Dans la corne d'Ammon on note une infiltration septale et méningée nette mais légère. Le cervelet est normal. Le bulbe et la protubérance sont légèrement infiltrés, la moelle l'est davantage et on trouve une légère réaction périépendymaire avec quelques ébauches de manchons dans la substance grise.

Le rein, le foie, la rate sont histologiquement normaux.

Une épreuve de titration de la virulence du cerveau a donné les résultats suivants :

Emulsion 1/10 : inoculée à une souris (642) qui meurt en 9 jours avec des signes cliniques et histologiques typiques.

Emulsion 1/100 : 3 souris :

644 meurt le 11^e jour (tête dévorée, pas de coupes);

645 : sacrifiée malade le 11^e jour, lésions typiques;

646 : sacrifiée le 31^e jour; pas de lésions.

Emulsion 1/1.000 : 3 souris :

647 : malade le 9^e jour, sacrifiée le 11^e jour; lésions douteuses;

648 : sacrifiée le 31^e jour ; lésions douteuses ;

649 : sacrifiée le 31^e jour ; pas de lésions.

Emulsion 1/10 000 : 4 souris :

650 : meurt le 4^e jour ;

651 : sacrifiée le 11^e jour ; pas de lésions ;

652 et 653 : sacrifiées le 31^e jour ; pas de lésions.

Emulsion 1/100.000 :

654 : sacrifiée le 11^e jour ; lésions typiques ;

655 et 656 : sacrifiées le 31^e jour ; pas de lésions.

Un petit rhesus est inoculé le 6 octobre 1936 par voie intracérébrale avec 1 centimètre cube d'une émulsion mixte des cerveaux des souris 840-886 (conservés en glycérine) et des souris 367-749 (congelés).

4 souris reçoivent le même matériel infectant :

2.044 meurt avec des symptômes caractéristiques le 7^e jour ;

2.045, 2.046, 2.047 meurent le 8^e jour ; 2.047 présente des symptômes cliniques caractéristiques ; 2 046 présente des lésions histologiques typiques et intenses.

La température du singe s'élève dès le 3^e jour et atteint 40° le 9 octobre. Elle se maintient élevée les jours suivants autour de 40°. Elle tombe brusquement le 11^e jour (16 octobre) à 37° 8.

L'animal qui a paru très malade les jours précédents, paraît alors prostré, dans un état d'asthénie extrême ; il présente un tremblement léger de tout le corps ; on le voit couché dans sa cage en chien de fusil, incapable de se relever. Etendu sur le dos il présente une crise tonique, les membres inférieurs fléchis et raides et des secousses convulsives agitant les yeux.

A l'autopsie le cerveau est congestionné ; les poumons présentent des foyers densifiés à leur base, il n'y a pas de liquide dans la plèvre ; les autres organes sont macroscopiquement normaux ; la culture du cerveau est stérile.

L'examen histologique montre :

Dans les poumons : des aspects de broncho-pneumonie amicrobienne avec exsudation séreuse et infiltrats lymphocytaires ;

Dans le foie : une dégérescence vacuolaire très marquée (animal en captivité depuis 2 ans) ;

Dans les reins : une congestion généralisée avec présence d'hématies dans les tubuli.

La rate est hyperplasique. Le testicule, la thyroïde, le pancréas, la surrénale, la muqueuse gastrique ne présentent pas de lésions.

L'examen histologique du cerveau, confié au Dr. Ivan Bertrand, montre à l'exclusion de toute lésion parenchymateuse une infiltration méningée minime, et une atteinte élective des plexus choroïdes du 4^e ventricule qui sont infarcis de cellules rondes ; on est frappé de

l'intensité de la désintégration nucléaire des cellules d'infiltration. La moelle est normale.

Du sang prélevé le 7^e jour par ponction cardiaque est inoculé à 3 souris :

2.051 meurt le 8^e jour avec des symptômes caractéristiques;

2.052 est sacrifiée agonisante le même jour;

2.053 est sacrifiée le 10^e jour avec des symptômes typiques.

Du sang prélevé par ponction cardiaque avant de sacrifier l'animal est inoculé aussitôt à 3 souris (2.104-2.106) qui meurent toutes 3 le 8^e jour avec des symptômes caractéristiques.

Une émulsion cérébrale est inoculée le lendemain à 4 souris.

La souris 2.115 meurt le 7^e jour; les 3 autres sont sacrifiées le 8^e jour; toutes présentent des symptômes caractéristiques et des lésions histologiques intenses.

Une émulsion de moelle épinière est inoculée le 26 octobre à 3 souris qui meurent toutes le 7^e jour avec des symptômes caractéristiques.

Un **gros rhésus** est inoculé le 6 octobre 1936 par voie intracérébrale avec 1 cm³ 5 de l'émulsion mixte des cerveaux de souris 840, 886 et 367-749 qui a servi pour le petit rhésus du même jour.

L'animal paraît malade dès le 4^e jour et est sacrifié le 14 octobre. L'autopsie ne montre pas de lésions macroscopiques. A l'examen histologique le poumon, le foie, les reins, la rate, le pancréas, la muqueuse gastrique, la surrénale, la thyroïde, le testicule paraissent complètement normaux.

L'examen histologique du cerveau, confié au Dr I. Bertrand, n'est pas concluant en raison de l'existence d'une grosse hémorragie cérébrale au point d'inoculation. Dans la moelle on trouve un petit nodule de gliose dans le cordon antéro-latéral.

Du sang prélevé au cœur le 14 octobre et inoculé à 9 souris (2.075-2.083) s'est montré infectieux.

Le **chimpanzé Nono** a été inoculé le 8 juillet par voie intracérébrale avec 1 cm³ 5 d'une émulsion virulente tuant les 4 témoins le 8^e jour.

L'animal n'a pas paru malade (température non prise).

Le sang prélevé le 15 juillet s'est montré faiblement infectieux. Depuis l'animal n'a présenté aucun symptôme.

Le **singe 15**, cynocéphale neuf, reçoit le 19 juin 1936, dans les deux narines une émulsion du cerveau de la souris 193 qui a servi à l'inoculation du singe 14; cette instillation est répétée les 20 et 22 juin.

Le 25 juin, l'animal paraît malade, lent à se mouvoir; le poil est

hérissé; il va mieux le surlendemain et paraît guéri le 28 juin. La température n'a pu être prise.

Du sang prélevé le 25 juin par ponction cardiaque est inoculé aussi tôt à 3 souris :

639 est sacrifiée malade le 8^e jour; pas de lésion nette;

640 est sacrifiée le 12^e jour; pas de lésion;

641 n'est pas malade, éprouvée 41 jours plus tard elle meurt le 8^e jour après l'épreuve avec des lésions typiques.

3 autres souris (699-701) reçoivent du sang prélevé le 2 juillet et injecté aussitôt :

699 et 700 sont sacrifiées le 9^e jour et ne montrent que des lésions douteuses. Une émulsion des deux cerveaux est injectée à 3 souris (800-802) qui ne deviennent pas malades; sacrifiées le 9^e jour elles ne présentent pas de lésions.

701 n'est pas malade; éprouvée le 23^e jour elle meurt 8 jours après l'inoculation d'épreuve avec des symptômes caractéristiques.

Le callitriche 21 est inoculé le 20 novembre 1936 avec une émulsion virulente qui tue les 3 souris témoins (2.438-2.440) en 7 ou 8 jours avec des lésions typiques et intenses.

L'animal ne paraît pas très malade; la température quotidienne a été de 39°1 le 21 novembre, puis 39°3, 39,6, 39°6, 39°9, 39°6. Le singe est sacrifié le 7^e jour. A l'examen histologique, on ne trouve qu'une réaction méningée légère, une infiltration choroïdienne assez importante.

Le sang prélevé le jour de la mort de l'animal s'est montré infectieux (cf. expériences de filtration). Le foie, la rate et le cerveau étaient également très riches en virus (cf. expériences de filtration et de dessiccation).

Le callitriche 22 est inoculé le 27 novembre avec l'émulsion cérébrale du singe 21 qui tue les témoins (2.519-2.521) avec des lésions typiques :

Les températures quotidiennes ont été de 38°7, 38°8, 39°, 38°5, 39°6; l'animal paraît malade, reste blotti dans sa cage, remue à peine ses pattes postérieures. Il est sacrifié agonisant le 6^e jour de l'inoculation. A l'autopsie hyperhémie généralisée: poumons rouges, congestionnés, sans foyers de densification; foie légèrement graisseux; reins normaux. L'examen histologique ne montre qu'une réaction méningée légère, surtout accentuée dans la région de la corne d'Ammon, mais visible aussi autour de la moelle.

Une émulsion cérébrale est inoculée le 2 décembre à 3 souris : 2.550 meurt le 4^e jour; 2.548 et 2.549 meurent le 48^e jour avec des lésions typiques.

HISTOLOGIE PATHOLOGIQUE

Les lésions produites par le virus d'Armstrong sont très particulières et permettent souvent une identification certaine. Nous ne saurions trop insister sur la nécessité, que nous avons déjà soulignée, de l'examen histologique du cerveau de toutes les souris en expérience ; cet examen est indispensable, lorsque l'animal meurt pour contrôler la régularité des inoculations ; il peut être seul à déceler l'infection chez les animaux qui ont survécu.

Mais l'histologie pathologique mérite encore d'être étudiée par ce qu'elle nous suggère de rapprochements avec la pathologie humaine. Aussi croyons-nous préférable d'envisager les lésions observées non plus animal par animal, mais d'une façon générale et par organe, ce qui nous montrera d'ailleurs leur étonnante uniformité.

SYSTÈME NERVEUX

A. — MÉNINGES

La lésion typique dans le système nerveux est une leptoméningite aiguë à cellules rondes, diffuse, mais prédominant à la base et qui s'accompagne d'une exsudation cellulaire intense dans les plexus choroïdes et tout le système ventriculaire. Elle justifie la dénomination de chorio ou choroïdo-méningite lymphocytaire.

C'est chez la souris inoculée par voie intracérébrale qu'on observe les aspects histologiques les plus frappants, tout au

moins avec notre souche comme avec la plupart des souches étrangères. Macroscopiquement on ne note aucune lésion apparente. Au microscope le diagnostic se fait déjà au plus faible grossissement.

Notre cliché (fig. 4) montre bien l'aspect général de la coupe et la distribution des lésions : épaissement méningé prédominant à la base mais net sur tout le pourtour et jusqu'au

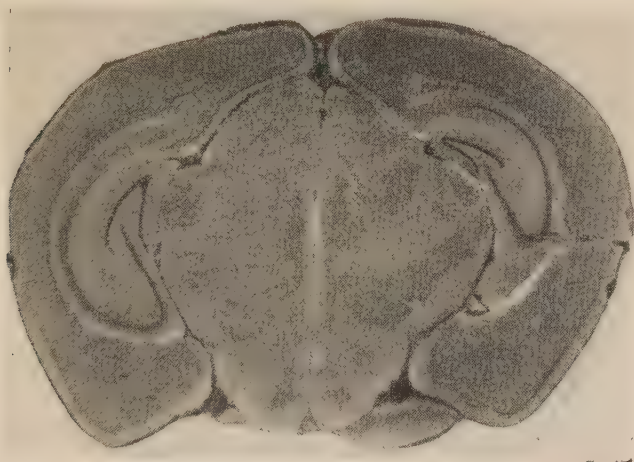


Fig. 4. — Aspect d'ensemble du cerveau de souris (infiltration méningée, septale et choroïdienne).

vertex ; infiltration marquée des plexus choroïdes et des septums.

L'infiltration méningée est constante ; elle n'a jamais manqué, sur les centaines de cerveaux de souris examinés histologiquement, lorsque le virus d'Armstrong était en cause. Elle prédomine à la base et dans les septums mais elle s'étend fort loin et on la retrouve très nette autour de la moelle. Son intensité est parfois très grande et nous en donnons un cliché typique (fig. 5) ; elle différencie la maladie d'Armstrong des très légères réactions basilaires qu'on peut observer à la suite d'injection intracérébrale de substances variées ou dans certaines infections de la souris (pneumonie surtout). Les éléments

cellulaires en cause sont surtout des lymphocytes avec quelques éléments à protoplasma plus abondant qui sont de grands lymphocytes, des monocytes ou des cellules plasmatiques; les polynucléaires sont l'exception. M. Ivan Bertrand a attiré notre attention sur les altérations de la chromatine nucléaire,

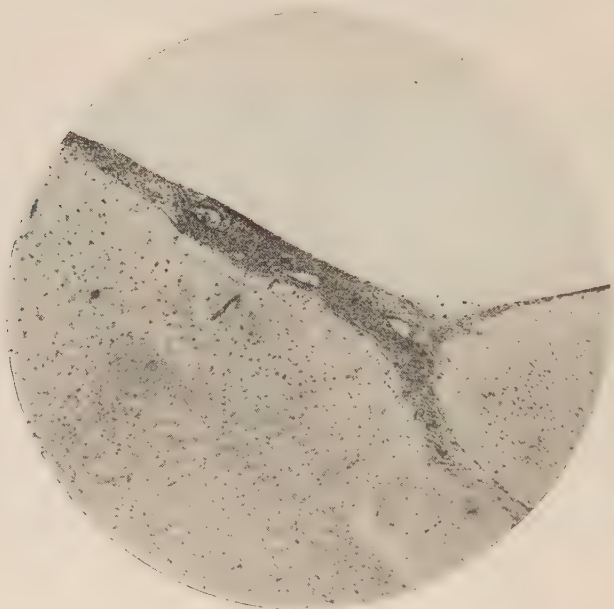


Fig. 5. — Infiltration lymphocytaire des méninges.

qui réalisent parfois une véritable pulvérisation, avec de multiples débris nucléaires criblant la préparation.

L'atteinte des *plexus choroïdes* est particulièrement caractéristique et nous en donnons deux clichés démonstratifs (fig. 6, 7). Dans les cas marqués les plexus sont littéralement infarcis de cellules rondes et forment une masse hérissée, à villosités épaisses et denses que l'intensité de la réaction peut amener à se conglomerer; leurs cellules propres ne sont souvent pas altérées bien qu'elles puissent parfois paraître tuméfiées. La cavité ventriculaire contient de nombreux éléments : hématies,

lymphocytes, macrophages ; sur les frottis du liquide ventriculaire on reconnaît aussi quelques cellules de desquamation. Les plexus du 3^e et 4^e ventricule sont atteints à l'égal des plexus latéraux et bien souvent d'une façon prédominante.

L'atteinte des plexus choroïdes n'est cependant pas toujours

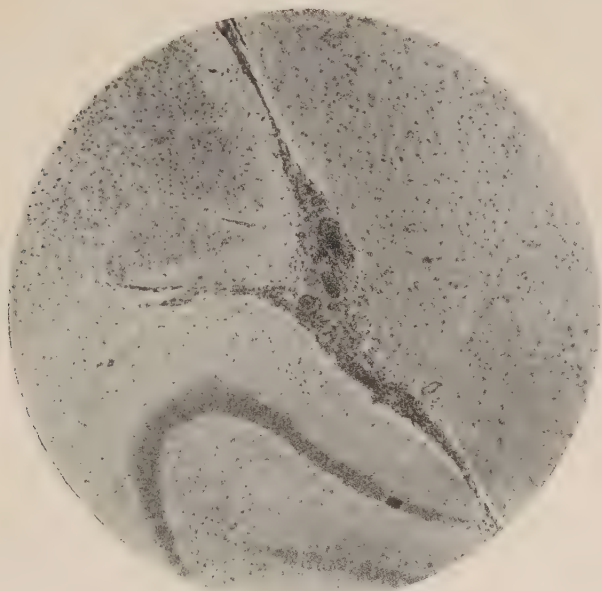


Fig. 6. — Infiltration des plexus choroïdes.

aussi marquée. Tout peut se réduire à quelques amas cellulaires ou à une légère infiltration. Nous avons même pu constater souvent l'absence de lésions des plexus chez des souris mortes au cours de crises tonico-cloniques typiques. On ne doit pas rejeter le diagnostic de maladie d'Armstrong sur la constatation de plexus choroïdes normaux ; mais leur atteinte reste la vraie signature de l'affection.

Le même aspect histologique se rencontre dans toutes les espèces animales réceptives avec de légères différences suivant les souches.

Chez le cobaye, on constate des lésions d'infiltration méningée moins intense; même avec une souche très pathogène la méningite peut manquer complètement (3 fois sur 7 pour Traub). L'infiltration des plexus choroïdes est toujours discrète. La description des lésions provoquées par la souche

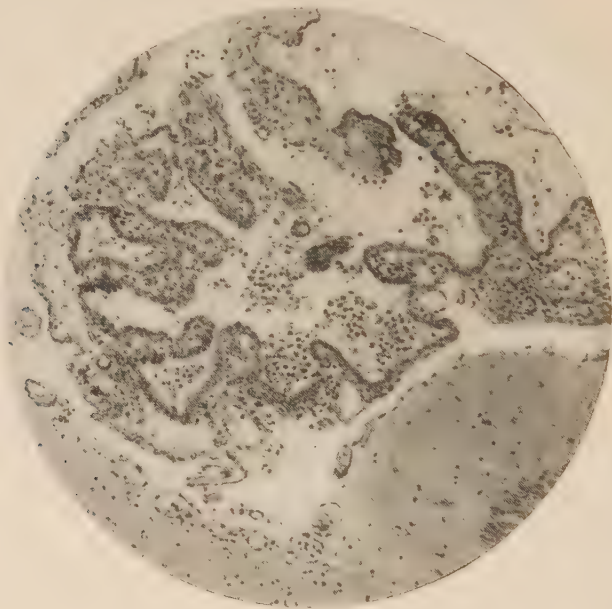


Fig. 7. — Détail de l'infiltration choroïdienne.

anglaise W se calque cependant presque mot pour mot sur celle que nous venons de donner chez la souris: infiltration lymphoplasmocytaire des méninges de la base (avec cependant de nombreux polynucléaires alors que Traub note leur absence totale); amas périvasculaires; intense exsudation cellulaire dans les plexus choroïdes; ventricules latéraux presque oblitérés par des amas de cellules.

Chez le rat, la souche Traub entraîne une méningite moins intense que chez la souris mais plus marquée que chez le cobaye; les plexus choroïdes sont fortement infiltrés; Findlay

et Stern trouvent des lésions intenses et notent que la proportion de polynucléaires y est relativement élevée.

Chez le singe, le travail de Lillie nous apporte le résumé des constatations histologiques faites sur 51 cerveaux de singes et concordant par ailleurs avec celles de Rivers et Scott et les nôtres. L'infiltration des méninges est légère ou modérée, diffuse ou en foyers, sans prédominance marquée dans les sillons. Elle est plus marquée vers la corticalité frontale et cérébelleuse et légère sur la moelle. Elle existait chez 39 des 42 animaux morts en moins de 18 jours, alors qu'elle avait disparu chez 4 singes sur les 9 ayant survécu davantage.

Le cas où les lésions méningées ont persisté le plus longtemps est celui d'un animal mort 81 jours après l'inoculation et présentant encore des foyers d'infiltration.

L'atteinte des plexus choroïdes est pratiquement constante; mais elle n'est pas uniforme. Elle peut être dense dans un plexus, ou une partie d'un plexus, et limitée ou absente en d'autres régions. Elle persiste très longtemps, sous forme de quelques amas cellulaires clairsemés, chez les animaux ayant survécu à la maladie et s'observait encore, chez l'un d'eux, un an après l'inoculation.

Accessoirement on note de la congestion méningée, parfois des hémorragies, des exsudats séro-cellulaires dans les ventricules, des foyers d'infiltration lymphocytaire dans la gaine des ganglions rachidiens.

Il faut noter que les souches de virus qui réalisent ce tableau chez le singe donnent des lésions beaucoup moins intenses chez la souris, où l'atteinte des plexus choroïdes reste discrète et inconstante. Inversement notre souche, ainsi d'ailleurs que la souche anglaise W, est beaucoup moins pathogène pour le singe que pour la souris. Nous n'avons guère noté dans nos cas qu'une infiltration méningée plus ou moins importante, une réaction septale peu intense, une atteinte souvent légère des plexus choroïdes. Dans un de nos cas, particulièrement frappant (petit rhésus), la lésion choroïdienne est élective et contraste avec l'intégrité presque complète des méninges. On ne saurait oublier que la souche américaine provient vraisemblablement

du singe alors que la nôtre a été isolée chez la souris ; et il est curieux de remarquer que le virus de Rivers et Scott, d'origine humaine, et bien qu'il ait été isolé sur la souris, se comporte vis-à-vis du singe comme la souche d'Armstrong, alors que le virus de Findlay, de provenance également humaine, se comporte comme le nôtre.

B. — TISSU NERVEUX

Bien qu'il soit riche en virus et qu'il serve habituellement aux passages, le parenchyme nerveux reste pratiquement indemne, quels que soient l'animal et la souche utilisés.

Nous avons étudié le système nerveux de nos souris avec les techniques neurologiques habituelles (inclusion à la celloïdine ou coupes à congélation, colorations de Nissl, de Mallory, techniques myéliniques) sur des coupes portant sur la totalité du cerveau et du cervelet ou sur la moelle. Nous n'avons pu déceler aucune lésion cellulaire ; même au voisinage des foyers d'infiltration l'intégrité du tissu nerveux nous a paru frappante.

Traub, Findlay et Stern rapportent avoir parfois trouvé une légère prolifération de la névroglie marginale au contact des ventricules latéraux, ou de minimes amas de cellules de l'oligodendrogliose à la base du cerveau. Dans le cervelet, ils ont pu voir çà et là quelques cellules de Purkinje nécrotiques isolées dans des rangées de cellules parfaitement normales ; Traub a même pu rencontrer dans la moelle une ou deux cellules des cornes antérieures dégénérées, avec une réaction périphérique de la microglie et de l'oligodendrogliose.

Chez le singe, Lillie a trouvé exceptionnellement de petits noyaux de cellules névrogliales dans le cerveau et quelques foyers hémorragiques dans la substance grise de la moelle. Nous avons observé, dans un cas, de petits foyers de gliose dans les cordons antéro-latéraux.

Si le tissu noble n'est en fait jamais altéré dans la maladie d'Armstrong, deux types de lésions se rencontrent au contraire avec une fréquence notable, au moins chez la souris :

— c'est, d'une part, l'*infiltration des gaines vasculaires*, réalisant des manchons périvasculaires plus ou moins importants d'où diffusent des leucocytes qui vont s'éparpiller dans le parenchyme (fig. 8). Ces anneaux périvasculaires peuvent se rencontrer aussi dans la moelle;

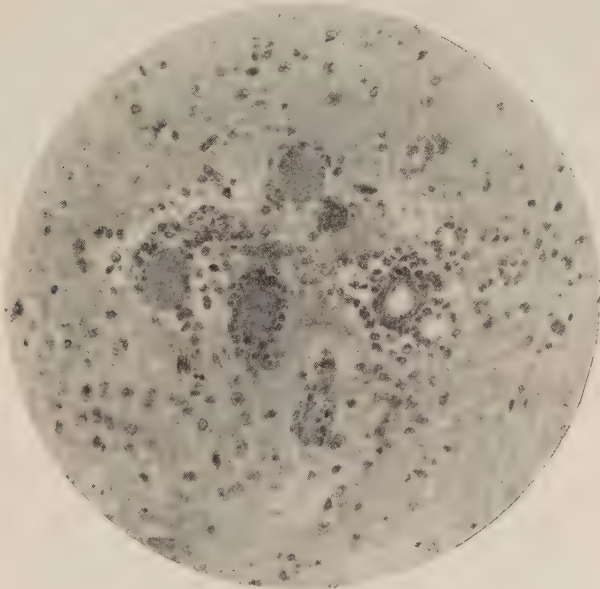


Fig. 8. — Manchons périvasculaires dans le cerveau de souris.
Début d'infiltration du parenchyme.

— c'est, d'autre part, l'existence, en particulier à la base, *de nodules encéphalitiques*, petits foyers cellulaires isolés, siégeant surtout au voisinage des méninges et dont notre microphotographie montre parfaitement la morphologie (fig. 9).

Signalons encore que, comme d'autres auteurs, nous avons rencontré avec une certaine fréquence l'infiltration et la prolifération de l'épendyme (fig. 10).

Tous les aspects histologiques que nous venons de décrire sont surtout frappants chez les animaux inoculés par voie intracérébrale; ils s'observent parfois, habituellement à un

degré moindre, dans les infections provoquées par d'autres



Fig. 9. — Nodule encéphalitique du cerveau de souris.

voies voie sous-cutanée ou intranasale chez le cobaye, voie

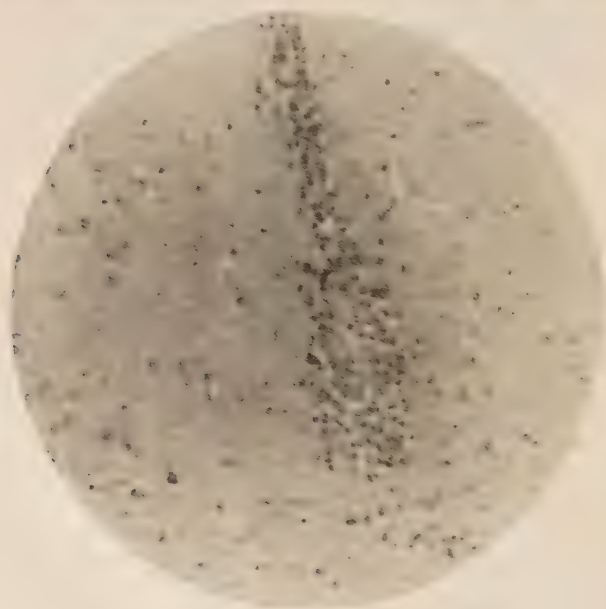


Fig. 10. — Infiltration périépendymaire.

sous-cutanée ou intraveineuse chez le singe, ce qui témoigne

d'un indubitable méningotropisme du virus. Cependant l'infiltration méningée nous a paru le plus souvent dans ces cas être réduite au minimum, voire même manquer complètement : c'est même la règle chez la souris après inoculation intrapéritonéale, intraveineuse ou intranasale, ce qui concorde bien avec l'absence de symptômes convulsifs. Les méninges sont aussi habituellement indemnes au cours de l'infection naturelle de la souris, alors même que les animaux véhiculent pendant plusieurs mois du virus dans le sang et qu'on trouve des foyers d'infiltration disséminés dans divers organes (Traub). Nous aurons à revenir sur l'importance d'une telle constatation pour le diagnostic et la compréhension générale de la maladie d'Armstrong. Nous tenons seulement à la souligner dès maintenant.

II. — POUMONS

Les poumons sont fréquemment touchés par la maladie d'Armstrong et ceci quelle que soit la porte d'entrée du virus.

Chez la souris, nous avons parfois observé des foyers de condensation ou de congestion macroscopiquement visibles; dans beaucoup de cas le tissu pulmonaire des zones condensées était stérile.

Histologiquement, il s'agit alors d'une sorte de pneumonie lobulaire amicrobienne; les parois alvéolaires sont épaissies et infiltrées de cellules rondes, les capillaires distendus; la cavité est oblitérée par un exsudat séreux où l'on distingue de rares éléments mononucléés et des hématies; un certain degré d'œdème pulmonaire est habituel. Cet aspect lésionnel est très analogue à celui qu'occasionnent de nombreux virus connus et semble pouvoir être légitimement rattaché à la maladie d'Armstrong.

Dans d'autres cas l'atteinte pulmonaire est plus discrète; l'aspect macroscopique est normal et seul l'examen histologique révèle quelques amas péribronchiques et parfois des

nodules périvasculaires. L'infiltration de la muqueuse bronchique est beaucoup plus rare.

Si ces lésions s'observent parfois après inoculation intracérébrale elles sont constantes pour Traub en cas d'inoculation intraveineuse et peuvent s'associer à une exsudation pleurale. Après inoculation intrapéritonéale on trouverait souvent une

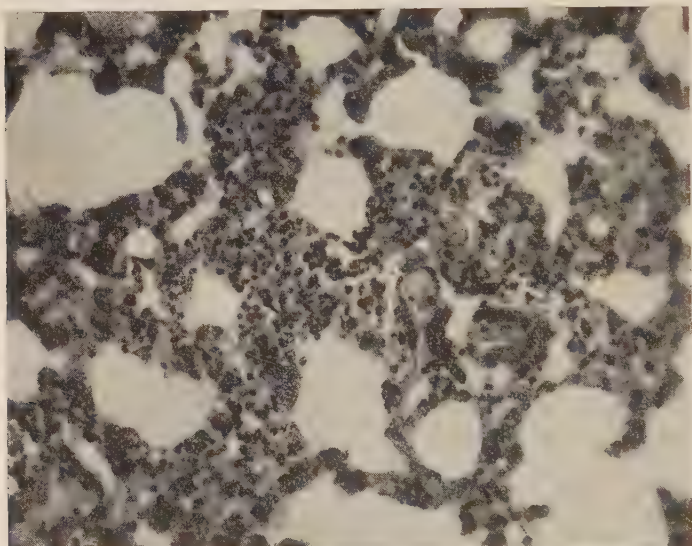


Fig. 11. — Aspect des lésions pulmonaires chez la souris.

pleuro-péritonite à liquide clair contenant un nombre considérable de lymphocytes et de macrophages.

Chez le rat, nous avons noté la fréquence des réactions pulmonaires. Elles sont souvent interstitielles; nous avons rencontré plusieurs fois des aspects d'hyperplasie bronchique.

Chez le cobaye, l'atteinte pulmonaire serait pour Traub la lésion dominante; elle explique l'aspect clinique et est peut-être la cause de la mort chez cet animal; on trouve souvent des zones de condensation, de dimension variable, siégeant dans les deux poumons sans prédilection topographique, et parfois un peu de liquide clair séreux dans la cavité thoracique;

l'atteinte histologique serait constante. Malgré la faible activité de notre souche chez le cobaye nous avons retrouvé cette atteinte pulmonaire dans les cas que nous avons examinés; elle correspond assez exactement à la description que nous avons donnée chez la souris.

Chez le singe, Lillie note une fois sur deux environ une atteinte pulmonaire : congestion diffuse ou en foyers, parfois hémorragique; exsudation séreuse intra-alvéolaire; œdème; infiltration lymphocytaire; nodules péri ou paravasculaires; le tout se groupant en lésions variées.

III. — LE FOIE

Le foie est également un des organes souvent lésés par l'affection.

Chez la souris, les lésions hépatiques sont fréquentes. Elles consistent, soit en dégénérescence graisseuse plus ou moins étendue, soit en foyers d'hyperplasie des cellules de Küppfer, qui sont tuméfiées et proéminentes, soit en infiltrations de cellules rondes, groupées en amas isolés dans le parenchyme, ou systématisées autour des espaces portes ou des vaisseaux. Findlay et Stern ont même décrit un aspect pseudo-leucémique.

Il est toutefois difficile de se prononcer sur la signification exacte de ces lésions; une série d'examens histologiques de contrôle pratiqués sur des souris apparemment normales nous a montré de temps en temps des aspects assez voisins de ceux que nous venons de signaler; les amas lymphocytaires sont peut-être plus rares et moins volumineux que ceux que nous venons de signaler, ils n'en restent pas moins difficiles à différencier.

L'existence de lésions hépatiques attribuables au virus d'Armstrong nous paraît cependant peu douteuse. Elle est attestée (en dehors même des résultats d'inoculations du foie) par la fréquence particulière des infiltrations lymphocytaires

obtenues avec certaines voies d'infection (intraveineuse ou intrapéritonéale par exemple). Elle est confirmée par l'étude de l'infection du cobaye et du singe, chez qui l'histologie normale ne prête pas à confusion. Or ces animaux présentent les mêmes amas lymphocytaires, la même hyperplasie kuppferienne que nous avons rencontrés chez la souris. La dégéné-



Fig. 12 — Infiltration lympho-plasmocytaire du foie chez la souris.
Altérations des cellules hépatiques.

rescence grasseuse est également fréquente; elle constituait la principale lésion chez un de nos rhésus; toutefois, il ne nous paraît pas démontré qu'elle ne puisse pas préexister à l'inoculation chez des animaux vivants en captivité, dans des conditions d'alimentation souvent imparfaites.

Nous voudrions attirer l'attention sur une lésion qu'il nous a été exceptionnellement donné de rencontrer chez la souris, mais qui a été signalée par Traub surtout chez le cobaye (20 p. 100 des cas), par Lillie chez le singe et qui a été retrouvée par Findlay et Stern. Il s'agit de foyers de nécrose cellulaire

que Lillie décrit comme de petites dimensions (50 μ ou moins de diamètre), formés de cellules mal colorées ou en karyolyse oxyphile, de débris cellulaires et nucléaires et d'hématies, englobés ou non dans un reticulum fibrineux. Il a trouvé ces lésions chez 6 singes morts en période aiguë de chorio-méningite (du 9^e au 14^e jour) sans infection associée; chez l'un d'eux, mort le 9^e jour, on voyait déjà des cellules réticulaires en prolifération intriquées avec les cellules nécrotiques. Chez 4 singes il y avait aussi des cellules en nécrose disséminées; chez 3 on trouvait des thromboses capillaires.

Ces foyers nécrotiques sont-ils en rapport avec la maladie d'Armstrong? Leur existence dans les différentes espèces animales permet de le penser, constatation qui n'est pas sans intérêt pour la compréhension des atteintes infectieuses du foie en pathologie humaine.

IV. — AUTRES ORGANES

La rate présente souvent une congestion précoce avec des aspects hyperplasiques des follicules; la tuméfaction de l'endothélium sinusal n'est pas fréquente. On trouve parfois des amas de cellules lymphoïdes dans la pulpe rouge. La congestion disparaît après la fin de la période aiguë.

Chez la souris, Traub insiste sur l'augmentation de volume de l'organe après inoculation intrapéritonéale (il peut doubler) et surtout après injection intraveineuse (il atteindrait 3 à 6 fois son volume normal).

Les ganglions lymphatiques montrent parfois une hyperplasie plus ou moins marquée des follicules et des cellules réticulaires sinusales.

La moelle osseuse fémorale étudiée chez la souris et le singe ne montre pas d'altération nette et nous avons vu que la formule sanguine restait normale.

Les reins méritent une étude histologique attentive, l'urine paraissant être, comme nous le verrons, une des principales voies d'élimination du virus. Leur atteinte n'est cependant ni

constante ni de type bien spécial. On peut observer de la congestion, des exsudats intratubulaires avec parfois quelques hématies, mais surtout une infiltration lympho-plasmocytaire, diffuse ou en foyers, qui nous a semblé prédominer autour des glomérules de la corticalité. Chez le singe, Lillie a pu dans certains cas constater la persistance de l'infiltration jusqu'à

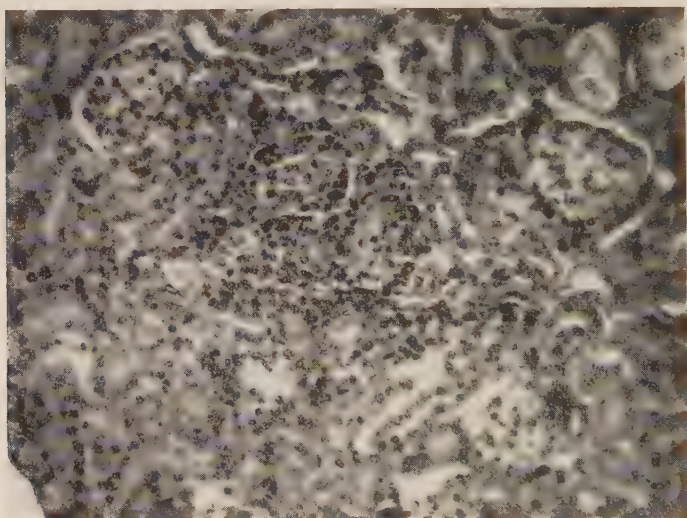


Fig. 13. — Amas lympho-plasmocytaires péri-glomérulaires et intertubulaires dans le rein de la souris.

34 jours, 55 jours et 7 mois après l'inoculation ; cet auteur insiste aussi sur la fréquence d'une pyélite et d'une cystite parfois hémorragique, avec œdème et infiltration diffuse ou en foyers.

Tous les viscères de l'économie peuvent présenter des infiltrats lymphocytaires.

Le tube digestif peut être touché dans n'importe quel segment, de l'œsophage au côlon ; les lésions de la muqueuse gastrique seraient même fréquentes pour Lillie chez le singe ; nous n'en avons pas observé.

Le pancréas, la glande sous-maxillaire sont rarement atteints par le processus exsudatif.

Les glandes à sécrétion interne ne sont pas toujours indemnes. A la congestion et à l'infiltration cellulaire, avec parfois hémorragies, pourraient s'ajouter de petits foyers nécrotiques. Ces lésions semblent surtout se rencontrer dans les surrénales et les parathyroïdes, parfois dans les testicules ou les ovaires; on ne les a pas signalées dans la thyroïde ni le thymus.

L'utérus et les trompes présentaient des foyers chez les 6 singes où ils furent examinés par Lillie.

Le cœur même paraît fréquemment touché; on y trouve des amas sous-endocardiques, sous-péricardiques ou même en plein muscle; la fibre musculaire n'est le plus souvent pas altérée. Traub a observé ces lésions chez la souris inoculée par voie intraveineuse et chez la plupart de ses cobayes; Lillie les a vues 10 fois sur 23 singes.

Il n'est pas jusqu'aux muscles squelettiques qui ne puissent être atteints.

On voit combien est large la distribution lésionnelle de la maladie, combien insuffisante est la dénomination de chorio-méningite lymphocytaire. Ce qui caractérise vraiment la réaction histologique de la maladie d'Armstrong, ce n'est ni l'atteinte méningée, ni l'exsudation choroïdienne, c'est, diffuse ou en foyers, localisée à un viscère ou disséminée dans tout l'organisme, l'infiltration lympho-plasmocytaire.

Il nous reste à discuter de la signification réelle des divers types d'*inclusions cellulaires* où les auteurs ont recherché une caractéristique du virus d'Armstrong.

Traub a décrit des granulations intranucléaires acidophiles qu'il a observées chez le cobaye. Ce sont de fins granules rouge foncé, isolés ou formant de petits groupes dans le noyau; rarement il s'agit d'un corpuscule plus gros. Ces éléments se rencontrent dans les cellules de la pie-mère, dans les mononucléaires disséminés le long des méninges, dans les cellules

adventitielles des vaisseaux méningés ainsi que dans les cellules gliales à la périphérie du cortex; dans un cas il en a vu dans quelques éléments épithéliaux des plexus choroïdes. Ces inclusions ne se rencontrent pas chez la souris.

Findlay et Stern ont observé chez trois souris, dans presque chaque cellule des plexus choroïdes, une grosse inclusion, ronde, acidophile, dans le noyau. Ils ne les croient pas en rapport avec le virus d'Armstrong, mais avec le virus dit des glandes salivaires de la souris. Nous avons nous-même trouvé des inclusions de ce type chez des souris normales et nos inoculations nous permettent d'affirmer qu'elles ne sont pas en rapport avec la chorio-méningite.

Enfin les mêmes auteurs ont trouvé dans les mononucléaires des frottis ventriculaires de souris, rats et singes infectés, des fines granulations cytoplasmiques, à la limite de la visibilité, colorables au Giemsa. Ces faits attendent confirmation.

CARACTÈRES DE L'AGENT PATHOGENE

Les caractères cliniques et histologiques si spéciaux que nous venons de détailler permettent d'affirmer l'existence d'un agent pathogène spécifique dont nous allons envisager les principaux caractères.

1° Visibilité.

Cet agent pathogène n'est pas visible ; de nombreuses coupes colorées avec les techniques habituelles, le giemsa ou l'imprégnation argentique, ne montrent aucun aspect morphologique microbien ; nous avons déjà discuté de la signification des inclusions cellulaires acidophiles observées, qui, en tout état de cause, ne représenteraient pas le virus mais une dégénérescence spéciale des éléments cellulaires.

2° Culture.

Cet agent pathogène n'est pas cultivable sur les milieux ordinaires, en aérobie ou en anaérobie. Nous avons échoué dans les essais de culture en sérum sanguin, soit à la glacière, soit à l'étuve, auxquels nous invitait la virulence constante du sérum des animaux inoculés. Avec la collaboration de M. Plotz nous avons tenté, mais sans succès jusqu'à présent, la culture en présence d'éléments cellulaires :

Une première culture à partir du cerveau du singe 59 est inoculée le 3 juin 1936 à 3 souris :

431 meurt le 8^e jour : hémorragie du point d'inoculation, pas de lésion typique ;

432 meurt le 14^e jour : examen histologique impossible ;

433 survit ; éprouvée le 17^e jour elle meurt 3 jours plus tard.

Le deuxième passage de la culture est inoculé le 9 juin 1936 à 3 souris :

492 meurt le 6^e jour ; pas de lésion. 493 meurt le 11^e jour : un peu d'infiltration au voisinage des plexus ; 494 survit.

3° Filtrabilité.

Les émulsions virulentes peuvent le rester après centrifugation, bien qu'elles subissent de ce fait une chute nette de leur activité. Caractère encore plus important, elles peuvent rester infectieuses après filtration sur bougies Berkefeld N (Armstrong et Lillie, Bengston et Wooley), N et W (Traub), sur bougies Berkefeld V, N et W et sur filtres Seitz (Rivers et Scott), Berkefeld V, Chamberland L₁ et L₂, mais plus difficilement à travers Seitz E ou K et Berkefeld N (Findlay).

Il faut noter que la filtration entraîne, comme toujours, une chute considérable du pouvoir pathogène : la bougie retient 99 p. 100 du virus dans une expérience de Bengston et Wooley, 99,9 p. 100 dans une expérience de Rivers et Scott. Aussi faut-il s'adresser pour démontrer la filtrabilité à des souches particulièrement actives. Plusieurs essais de filtration pratiqués avec notre souche n'ont pas donné tout d'abord de résultats démonstratifs ; il a suffi de s'astreindre à quelques précautions (émulsion en bouillon, centrifugation préalable, durée des manipulations aussi courte que possible) pour obtenir régulièrement le passage à travers les bougies Chamberland L₂ et L₃. Néanmoins l'infectiosité du filtrat reste faible, et surtout mise en évidence par l'inoculation de fortes doses dans le péritoine du cobaye.

Expérience I. — Le cerveau du petit rhésus, congelé depuis le 6 octobre, est émulsionné en bouillon et inoculé le 27 octobre à 3 souris (2.258-2.260) par voie intracérébrale.

2.258 meurt le 10^e jour ; infiltration méningée nette.

2.259-2.260 sont sacrifiées le 10^e jour : lésions nettes.

Le filtrat sur bougie Chamberland L₂ de la même émulsion est inoculé de même à 4 souris (2.261-2.262) :

2.261 meurt le 11^e jour : le cerveau, autolysé, n'est pas coupé.

2.262 meurt le 11^e jour : lésions nettes.

Les 2 autres sont sacrifiées le 11^e jour : lésions faibles.

Expérience II. — Le cerveau du singe 21 est émulsionné en bouillon et inoculé le 26 novembre à 4 souris par voie intracérébrale :

2.496 meurt le 5^e jour ; pas de lésion.

2.497, 2.498 et 2.499 meurent respectivement le 6^e, 12^e et 12^e jour : lésions typiques.

Le filtrat sur bougie Chamberland L₂ de la même émulsion est inoculé de même à 4 souris (2.500-2.503) et 2 centimètres cubes en sont injectés à un cobaye (20/38-39) par voie intrapéritonéale.

Les souris survivent ; sacrifiées le 12^e jour, une ne présente pas de lésions et 3 ont une simple infiltration méningée.

Le cobaye fait une réaction fébrile caractéristique et meurt le 9 décembre. Du sang prélevé le 7 décembre par ponction cardiaque est inoculé à 3 souris (2.612-2.614) ; 2 meurent le 8^e jour avec des lésions typiques ; une est sacrifiée le 9^e jour avec des lésions typiques et intenses.

Le filtrat sur bougie L₃ de la même émulsion est inoculé de même à 4 souris (2.504-2.507) et au cobaye 20/40-41 (2 centimètres cubes par voie intrapéritonéale).

Les souris survivent. Sacrifiées le 12^e jour, une ne présente pas de lésion et 3 ont une infiltration légère.

Le cobaye fait une réaction thermique légère atteignant 40° le 8^e et le 12^e jour. Du sang prélevé le 12^e jour est inoculé à 3 souris : 2.615 meurt le 8^e jour ; 2.616 meurt le 9^e jour avec des lésions typiques ; 2.617 est sacrifiée le 9^e jour avec des lésions typiques et intenses.

Expérience III. — Le plasma du singe 21 (rendu incoagulable par addition de 20 p. 100 d'héparine) est inoculé le 26 novembre à 4 souris par voie intracérébrale :

2.508-2.509 meurent le 9^e jour : infiltration méningée ;

2.510 meurt le 10^e jour et 2.511 est sacrifiée le 12^e : lésions typiques.

Le filtrat sur bougie Chamberland L₂ de ce plasma est inoculé de même à 4 souris (2.512-2.515). Une meurt le 10^e jour mais le cerveau est autolysé quand on le prélève ; les 3 autres, sacrifiées le 12^e jour, présentent une infiltration méningée légère mais nette.

Un cobaye inoculé simultanément par voie intrapéritonéale n'a pas présenté de fièvre.

Le filtrat sur bougie Chamberland L₃ est inoculé de même à 3 souris (2.516-2.518) ainsi qu'au cobaye 20/42-43 (2 centimètres cubes par voie intrapéritonéale).

Les souris survivent ; sacrifiées le 12^e jour, elles présentent une infiltration méningée légère mais nette.

Le cobaye fait une réaction fébrile typique; du sang prélevé le 10^e jour est inoculé à 4 souris : 2.604 meurt le 7^e jour avec des signes caractéristiques; 2.605-06 meurent le 9^e jour; 2.607 meurt le 9^e jour avec des signes caractéristiques et des lésions histologiques typiques.

4° Dimensions du virus.

Rivers et Scott ont montré que l'agent pathogène était non seulement filtrable mais encore ultra-filtrable à travers les membranes de collodion. Étudiant son passage à travers des membranes à pores de plus en plus étroits, ils ont obtenu leur filtration limite avec des orifices d'un diamètre moyen de 150 m μ . Or on admet avec Elford¹ que la dimension maxima des particules ne peut être supérieure à la moitié ou au $\frac{3}{4}$ du diamètre de l'ouverture qu'elles traversent dans ces conditions; il en résulte que l'ordre de grandeur des unités virulentes serait d'environ 100 m μ .

5° Conservation.

Les cerveaux virulents perdent leur caractère pathogène lorsqu'on les porte 20 minutes à 55°. Mais nous avons souvent constaté la chute rapide de la virulence à la température même du laboratoire et il est essentiel d'injecter les émulsions aussitôt après leur préparation. L'expérience suivante montre la vitesse de l'appauvrissement d'une émulsion très active à l'origine.

Expérience I. — Une émulsion au 1/50^e du cerveau des souris 642, 657, 709 est conservée à la glacière 3 heures (+ 3°) et 3 heures à la température du laboratoire (21°) puis inoculée à 3 souris :

930 meurt le 6^e jour : pas de lésion histologique; 931 et 932 sont malades le 8^e jour et meurent le 9^e avec des symptômes absolument caractéristiques.

Expérience II. — La même émulsion est inoculée à 3 souris après 18 heures de séjour à la température du laboratoire :

1. W.-J. ELFORD, *Proc. Roy. Soc. London*, séries B, 1933, CCXII, 384.

935 meurt le lendemain ; 933 meurt le 9^e jour ; 934 est sacrifiée le 12^e jour ; il existe une discrète infiltration méningée.

Expérience III. — La même émulsion est inoculée à 3 souris après 27 heures de séjour à la température du laboratoire :

936 est malade le 8^e jour et meurt le 11^e avec des signes caractéristiques ; 937 et 938 sont sacrifiées le 12^e jour sans symptômes ; examen histologique négatif.

Même à la glacière les émulsions ne demeurent virulentes que quelques jours ; cette fragilité du virus n'a pas été signalée par les auteurs et semble un peu spéciale à notre souche. Ainsi Findlay a pu conserver son virus actif malgré un séjour de 6 jours à 22°.

La *glycérine* conserve de façon régulière le pouvoir pathogène des cerveaux et des organes maintenus à la glacière. Placés dans des mélanges à parties égales de glycérine et d'eau physiologique des cerveaux étaient encore virulents au bout de 206 jours à + 4° + 10° (Armstrong et Lilie), de 235 jours à 0° (Rivers et Scott). Personnellement nous utilisons la glycérine dont le pH est maintenu constant par une addition de phosphates selon la technique de P. Lépine, et, au cours de tous les prélèvements pratiqués, un fragment d'organe est toujours mis en glycérine. Grâce à cette technique nous constatons la persistance de l'infectiosité pendant plusieurs mois, mais avec une baisse sensible de la virulence, témoignant encore de la fragilité relative de notre souche.

Un fragment du cerveau du singe 13, conservé en glycérine depuis le 15 juin 1936, est inoculé le 2 décembre à 3 souris. Toutes survivent et sont sacrifiées le 12^e jour : 2.581 présente des lésions typiques ; 2.582 une simple infiltration méningée ; 2.583 n'a pas de lésions.

Nous avons essayé de conserver l'activité de notre souche par *dessiccation*, mais avec les techniques habituelles (organes pulpés et desséchés dans le vide sulfurique ou phosphorique à la température ordinaire ou à la glacière) ce procédé ne nous a pas paru valoir le précédent :

Le cerveau de la souris 66 est congelé du 9 mars 1936 au 9 avril 1936. Une partie est émulsionnée et injectée à cette date à 3 souris : 186 et 187 meurent le 8^e jour avec des lésions typiques ; 188 est sacrifiée le 23^e jour et présente des lésions typiques.

L'autre partie est desséchée dans le vide et conservée du 9 avril au 23 mai à la glacière à 5° environ, 4 souris sont inoculées le 23 mai : 364 et 365 meurent le 4^e jour ; 366 meurt le 9^e jour avec une infiltration méningée nette mais légère ; 367 survit ; éprouvée le 19 juin elle meurt le 8^e jour après l'inoculation d'épreuve avec des lésions typiques.

Par contre, la dessiccation selon l'excellent procédé de J. Laigret et R. Durand¹ permet de conserver assez longtemps, en ampoules sous vide, la virulence de la poudre d'organes à la glacière.

Expérience I. — Le cerveau du singe 21, desséché suivant le procédé Laigret-Durand, et conservé à la glacière depuis le 27 novembre 1936, est inoculé le 12 janvier 1937 à 2 cobayes par voie intrapéritonéale.

Le cobaye 21/65-66 présente une réaction fébrile et meurt le 12^e jour avec une congestion pulmonaire.

Le cobaye 21/67-68 présente une réaction fébrile intense. Du sang prélevé le 11^e jour est inoculé à 3 souris (2.792-2.794) dont une meurt le 9^e jour avec des signes caractéristiques.

Expérience II. — Le cerveau des souris 2.174, 2.155, 2.162, 2.158, 2.159 traité de même, et conservé à la glacière depuis le 30 octobre 1936 est inoculé le 12 janvier 1937 à 2 cobayes par voie intrapéritonéale.

Le cobaye 21/61-62 présente une réaction fébrile typique. Du sang prélevé le 8^e jour est inoculé à 3 souris (2.772-2.774) dont 2 meurent 8 jours plus tard avec des symptômes caractéristiques.

Le cobaye 21/63-64 réagit de même ; son sang est inoculé le 8^e jour à 3 souris (2.775-77) dont 2 meurent en 8 et 9 jours avec des symptômes caractéristiques.

Enfin la *congélation* des fragments infectieux selon la technique de P. Lépine² permet aussi une conservation prolongée

1. J. LAIGRET et R. DURAND, *Arch. Inst. Past. Tunis*, 1936, XXV, 570.

2. P. LÉPINE, *C. R. Soc. Biol.*, 1936, CXXXII, 262.

du virus. Dans l'expérience ci-dessous une persistance au moins relative de la virulence a été constatée après 162 jours de congélation ; dans ce cas la congélation a même paru un procédé supérieur à celui de la conservation en glycérine. Le fait est cependant loin d'être constant.

Un fragment de cerveau du singe 14 congelé depuis le 25 juin 1936 est inoculé le 2 décembre à 3 souris. Toutes survivent et sont sacrifiées le 13^e jour. 2.556 a des lésions typiques ; 2.557 une simple infiltration méningée ; 2.558 des lésions douteuses.

Un fragment du même cerveau conservé en glycérine depuis le 25 juin est inoculé le 4 décembre à 3 souris (2.584-2.586). Toutes survivent. Sacrifiées le 12^e jour elles ne présentent pas de lésions.

Les différents caractères que nous venons d'énumérer : invisibilité, absence de culture sur les milieux ordinaires, destruction à la température ordinaire, conservation à la glacière en glycérine, par congélation ou par dessiccation, filtrabilité, ultrafiltrabilité, permettent de classer l'agent de la maladie d'Armstrong dans la catégorie des virus. Son autonomie s'y avère complète.

Rien ne permet en effet de rapprocher le virus d'Armstrong des autres hôtes naturels connus de la souris : virus de l'ectromélie infectieuse ; virus de l'encéphalomyélite de la souris, de Theiler ; virus des glandes salivaires. Aucune ressemblance réelle non plus entre la chorio-méningite et les diverses affections expérimentalement transmissibles à la souris : herpès, encéphalite type Saint-Louis, fièvre jaune, influenza. L'intensité de la réaction méningée constitue une analogie assez intéressante avec la maladie de Nicolas-Favre ; Traub a toutefois montré l'absence de relations immunologiques entre les 2 virus en partant de sérums expérimentaux. Nous avons confirmé le fait avec des sérums humains de sujets atteints de maladie de Nicolas-Favre ; ces sérums n'ont eu aucune action neutralisante sur notre virus. Enfin nous avons montré la possibilité de transmettre la maladie d'Armstrong à des singes guéris de poliomyélite expérimentale.

Plus proche du virus d'Armstrong nous paraît l'agent infec-

tieux tout récemment isolé par P. Durand, P. Giroud, E. Larivière et A. Mestrallet chez un sujet en incubation d'une forme spéciale de méningite lymphocytaire connue depuis peu sous le nom de méningite des porchers. Bien que l'étude de ce virus soit encore loin d'être achevée, on peut déjà lui trouver plusieurs caractères communs avec celui de la chorio-méningite. Ce sont :

- sa tendance aux localisations méningées;
- son pouvoir pathogène pour l'homme et pour différents animaux de laboratoire chez qui il provoque une affection fébrile avec élimination du virus par l'urine;
- surtout le fait qu'il circule dans le sang et le L. C. R. des sujets infectés.

On pourrait croire qu'il s'agit là d'un agent infectieux apparenté à celui que nous étudions et que son adaptation à un hôte différent (en l'espèce le porc) explique à elle seule les quelques différences signalées par les auteurs. Sa découverte confirmerait la diffusion de la maladie et sa persistante agressivité pour l'homme à travers les modifications adaptatives du virus. Grâce à la précieuse collaboration de M. P. Durand nous avons pu cependant démontrer, comme nous le dirons plus loin, que les sujets immunisés contre la maladie des porchers restaient réceptifs vis-à-vis du virus d'Armstrong, ce qui semble trancher par la négative la question de la parenté étiologique des deux affections.

CIRCULATION ET DISTRIBUTION DU VIRUS

Si le virus de la maladie d'Armstrong a paru avant tout caractérisé par la réaction méningée si intense qu'il provoque en inoculation intracérébrale, son tropisme méningé est loin d'être exclusif.

L'étude anatomo-pathologique nous a déjà montré la multiplicité et la diffusion extrême de ces foyers lymphocytaires qui semblent être sa marque d'origine. Et de même qu'aucun organe n'est épargné histologiquement, de même il n'est pas de tissus ou d'humeurs dans un organisme infecté qui ne puissent contenir l'agent pathogène.

A vrai dire cette ubiquité du virus ne saurait étonner quand on pense à la constance avec laquelle il se retrouve dans le sang.

Chez la souris, nous avons trouvé le virus d'une façon habituelle dans le sang prélevé aussitôt après la mort. Traub s'est livré à de minutieuses études de l'infectiosité du sang pendant la vie en pratiquant des ponctions cardiaques sous anesthésie. Il a montré, chez des animaux ayant résisté à l'inoculation par diverses voies, que le virus pouvait circuler pendant des semaines (50 jours, 65 jours), alors que chez d'autres on n'arrive pas à le mettre en évidence. Pratique-t-on chez des animaux immunisés une inoculation intracérébrale d'épreuve, on peut remettre le virus en circulation pour une période assez longue (40 à 50 jours dans certains cas). En règle, le virus disparaît du sang après un certain temps, et si l'on sacrifie alors l'animal il peut être impossible de le retrouver dans aucun des organes. Traub rapporte cependant les protocoles concernant une souris du stock infecté, non inoculée, qui présenta du virus dans le sang, à 6 examens consécutifs, pendant 143 jours, et qui, après

une inoculation d'épreuve pratiquée le 143^e jour, continua à l'héberger jusqu'au 225^e jour, où elle fut sacrifiée.

Chez le cobaye, Rivers et Scott trouvent le sang infectieux dès le 4^e jour après l'inoculation intracérébrale et jusqu'à la mort de l'animal; ce caractère disparaît précocement chez les animaux guéris, ce qui serait dû à l'apparition rapide des anticorps (Traub). Nous avons cependant montré la persistance possible de la virulence du sang jusqu'au 29^e jour après l'inoculation.

Chez le rat, Findlay et Stern mettent en évidence le virus dans le sang des animaux sacrifiés le 10^e jour.

Chez le lapin, les mêmes auteurs ont signalé la virulence transitoire du sang et nous en avons étudié les modalités.

Chez le singe, nous avons trouvé d'une façon constante le virus en circulation dès les premiers jours de la fièvre; chez le singe 12 l'infectiosité du sang a persisté au moins jusqu'au 14^e jour après l'inoculation et avait certainement disparu le 47^e jour.

La présence d'un virus dans le sang est un phénomène assez important pour mériter d'être approfondi. Il assigne au virus d'Armstrong une place à part parmi les virus connus.

Nous avons cherché quels étaient, parmi les éléments du sang, ceux à qui était dévolu le rôle de véhiculer l'agent pathogène. Il est logique de supposer qu'il s'agit des lymphocytes. La maladie d'Armstrong serait dans ce cas avant tout la maladie d'un des éléments blancs du sang, l'atteinte méningée s'expliquant naturellement par la réaction primitive des plexus choroïdes à l'irruption intracérébrale du virus.

L'expérience n'a pas répondu jusqu'à présent à notre attente; elle nous a montré, chez le singe, le pouvoir pathogène constant du plasma séparé des éléments cellulaires; les leucocytes peuvent être infectieux; les globules rouges lavés ne paraissent pas contenir de virus. Cette dernière constatation a été confirmée chez la souris.

Expérience I. — Le plasma citraté du chimpanzé Nono dilué au 1/10^e est inoculé le 15 juillet à 3 souris (724-726). Aucune d'elles ne présente de symptômes. Sacrifiées le 13^e jour, toutes 3 ont des lésions discrètes ou d'intensité moyenne.

Les *globules rouges* lavés sont inoculés à 3 souris (731-732); aucune ne paraît malade; sacrifiées le 13^e jour, 2 ont un cerveau normal, une présente des lésions douteuses.

Des dilutions au 1/10^e et au 1/50^e des globules rouges sont inoculées chacune respectivement à 3 souris (733-738). Une meurt le 2^e jour, une le 12^e jour sans lésions méningées; les autres sont sacrifiées le 13^e jour; une seule présente une légère réaction méningée.

Des dilutions approximatives au 1/10^e et au 1/50^e de la couche supérieure du culot de centrifugation, contenant des *leucocytes* sont inoculées respectivement à 3 souris (739-741) aucune n'est malade; toutes sont sacrifiées le 13^e jour; aucune ne présente de lésion.

Expérience II. — Le 31 juillet on prélève par ponction cardiaque du sang de plusieurs souris mortes avec des symptômes caractéristiques au cours d'un passage. Le sang est fortement dilué dans du sérum physiologique sans addition d'anticoagulant et centrifugé; les hématies séparées sont lavées, centrifugées deux fois de suite dans du sérum physiologique et inoculées à 3 souris (888-890). Aucune des souris ne réagit. Elles sont toutes sacrifiées le 11^e jour; aucune ne présente de lésion.

Expérience III. — Le sang du gros rhésus est inoculé le 14 octobre à 3 groupes de souris.

1^o 3 souris reçoivent du *sang total* :

2.075 et 2.076 meurent le 8^e jour avec des symptômes typiques et présentent des lésions typiques et intenses.

2.077 présente des symptômes caractéristiques et est sacrifiée le 8^e jour : lésions typiques.

2^o 3 souris reçoivent une dilution du *tapis leucocytaire* prélevé (avec de nombreuses hématies) sur le sang dilué en eau physiologique et centrifugé sans addition d'anticoagulant :

2.078 et 2.079 meurent avec des symptômes caractéristiques le 8^e jour; lésions typiques.

2.080 est sacrifiée pour servir aux passages : infiltration méningée nette mais légère.

3^o 3 souris reçoivent une dilution de *globules rouges* débarrassés du plasma par deux lavages successifs en eau physiologique :

2.081 meurt le 8^e jour avec des symptômes typiques : infiltration méningée.

2.082 et 2.083 sont sacrifiées le 8^e jour : lésions douteuses.

Expérience IV. — Le sang du singe 21, prélevé sur l'animal sacrifié, est inoculé le 26 novembre 1936 à 4 groupes de souris :

1^o 3 souris reçoivent du *sang total* et défibriné :

2.481 meurt le 9^e jour et présente des lésions typiques et intenses avec une infiltration étendue du parenchyme;

2.482 meurt le 10^e jour : lésions typiques. 2.483 survit.

2^o Le sang additionné de 20 p. 100 d'héparine stérile est centrifugé et 3 souris sont inoculées avec le *plasma* surnageant :

2.484 et 2.485 meurent le 9^e jour avec des lésions typiques; 2.486 survit;

3^o 3 souris reçoivent la couche supérieure du culot de centrifugation contenant les *leucocytes* :

2.491 meurt le 9^e jour : lésions typiques et intenses; 2.492 meurt le 9^e jour : lésions nettes mais légères; 2.493 survit.

4^o 4 souris (2.487-2.490) reçoivent une dilution des *globules rouges* débarrassés du plasma par deux lavages successifs en eau physiologique : aucune ne paraît malade. Elles sont sacrifiées le 12^e jour; aucune ne présente de lésion.

Si ces essais sont encore trop peu nombreux pour nous renseigner avec certitude sur le degré exact de virulence des leucocytes (en raison surtout de la difficulté d'apprécier le taux de dilution des globules blancs dans la suspension injectée), ils n'en indiquent pas moins que la fraction qui paraît le plus constamment et le plus hautement infectieuse est le sérum. Cette constatation est renforcée par quelques résultats qu'on retrouve dans les protocoles de Traub; cet auteur rend le sang incoagulable avec de l'héparine, il inocule d'une part le plasma, d'autre part, et après trois lavages, la couche supérieure du culot de centrifugation contenant les hématies et les leucocytes. Trois fois (souris XI, XII, XIII) le plasma est seul virulent; une fois (souris XV) le plasma et les éléments cellulaires sont tous deux pathogènes. Peut-être pourrait-on conclure que le virus ne cultive pas dans les éléments du sang, mais bien dans certains tissus; le sang se chargerait de virus au contact des lésions comme le cas paraît se produire, nous le verrons, pour l'urine.

Quelle qu'en soit la cause, l'infectiosité du sang rend difficile l'appréciation certaine des localisations du virus dans l'organisme. Néanmoins la dilution où se trouve le sang dans les émulsions d'organes soigneusement lavés dépasse la limite de sa virulence et nous tenons pour valables les expériences suivantes qui témoignent des localisations spléno-hépatiques et pulmonaires du virus chez la souris.

I. — Un mélange de foie et de rate de la souris 34 (dont l'émulsion cérébrale s'est montrée virulente pour les 6 souris témoins et dont le foie présente des nodules d'infiltration) est inoculé par voie intracérébrale à 4 souris (66-69) le 3 mars 1936.

La souris 66 meurt le 7^e jour et présente des lésions méningées typiques et des foyers d'infiltration hépatique.

Une émulsion cérébrale est inoculée à 3 souris :

186 meurt le 8^e jour ; méningite intense de la base.

187 meurt le 8^e jour ; lésions typiques et intenses.

188 est sacrifiée sans symptômes le 23^e jour ; il persiste des lésions d'infiltration du plexus choroïde du ventricule médian.

Les souris 67 et 68 sont sacrifiées malades le 8^e jour et présentent une infiltration méningée légère ou moyenne et des foyers périvasculaires hépatiques ; une émulsion mixte des 2 cerveaux est inoculée à 4 souris :

89 meurt le 6^e jour ; infiltration méningée légère, infiltrats importants du foie.

90 meurt le 7^e jour ; lésions méningées typiques, dégénérescence graisseuse du foie avec quelques foyers d'infiltration.

91 meurt le 7^e jour ; lésions méningées discrètes, foie en dégénérescence graisseuse.

92 meurt le 8^e jour ; lésions méningées et choroïdiennes typiques.

La souris 69 est malade le 8^e jour ; elle est sacrifiée le 23^e et présente des lésions méningées typiques.

II. — Un mélange de foie et de rate des souris 66 (cf. 1^{re} expérience) et 52 (morte en 10 jours au cours d'un passage avec des lésions méningées typiques et des infiltrations périvasculaires hépatiques) est inoculé le 7 avril à 3 souris par voie intracérébrale :

183 meurt le surlendemain.

184 meurt le 7 juin ; pas de lésions méningées.

185 meurt le 17^e jour ; lésions méningées typiques mais légères, pas d'atteinte hépatique.

III. — Un mélange de foie et de rate de la souris 68 (cf. 1^{re} expérience) est inoculé le 27 mars à 3 souris (148-150) par voie intracérébrale et à 3 souris (151-153) par voie intrapéritonéale :

148 meurt le 14^e jour ; aucune lésion méningée ou hépatique.

149 et 150 sont sacrifiées le 19^e jour sans symptômes ; aucune atteinte méningée.

La souris 151 est sacrifiée le 11^e jour ; 152 le 14^e jour ; 153 le 19^e jour ; aucune ne présente ni symptômes cliniques ni lésions méningées ou hépatiques.

IV. — Une émulsion de poumon de la souris 114 (morte le 9^e jour au cours d'un passage de la souche Armstrong et présentant une atteinte intense des méninges et des plexus choroides ainsi que des lésions de broncho-pneumonie et d'infiltration périvasculaire hépatique) est inoculée le 28 mars par voie cérébrale à 3 souris (162-164) :

162 meurt le 9^e jour avec, à l'autopsie, une congestion pulmonaire bilatérale, très marquée; l'examen histologique montre une infiltration méningée typique; le foie est infiltré; les lésions pulmonaires sont marquées.

163 est sacrifiée malade le 9^e jour; à l'autopsie on trouve une congestion pulmonaire légère; l'examen histologique montre des infiltrats méningés, pulmonaires et hépatiques.

164 est sacrifiée agonisante le 15^e jour; l'examen histologique est négatif.

Les différents auteurs ont ainsi retrouvé le virus dans la plupart des organes des souris, des rats, des cobayes ou des singes où ils l'ont recherché.

Armstrong et Onstott ont essayé de tourner la difficulté causée par l'infectiosité du sang en pratiquant des dosages approximatifs de la virulence du sang et des différents organes chez le singe. Leurs résultats sont assez intéressants pour mériter d'être rapportés; la première colonne correspond à une inoculation par voie intraveineuse, la seconde à une inoculation par voie intrapéritonéale et intracérébrale conjuguées; la troisième à une inoculation par voie sous-cutanée. Cette dernière expérience est particulièrement intéressante en ce que l'animal fut saigné, puis perfusé au sérum physiologique jusqu'à ce que le liquide ressortit clair, de façon à éliminer autant que possible le sang :

Nombre de doses minima mortelles par gramme de tissu.

	INOCULATION intraveineuse.	INOCULATION intracérébrale et péritonéale.	INOCULATION sous-cutanée.
Bile.	—	Pas de virus.	Pas de virus.
L. C. R.	—	—	33 +
Sérosité abdominale. . .	12 000	—	—
Surrénales.	82 000	412 000	132 000
gg. axillaires.	82 000	124 000	132 000
Sang défibriné.	82 000	22 000	330 +

	INOCULATION intraveineuse.	INOCULATION intracérébrale et péritonéale.	INOCULATION sous-cutanée.
Cerveau.	41 000	110 000	1 600
Rein	62 000	33 000	33 000
Foie	41 000	124 000	528 000
Poumons	82 000 +	124 000	1 600
Moelle osseuse rouge (fémur)	82 000 +	82 000	11 000
Muscle strié.	82 000 +	33 000	1 600
Muscle cardiaque		82 000	2 500
Pancréas	62 000	412 000	1 600
Liquide pleural.		liquide infecté.	
Liquide péricardique . .	82 000 +		
Rate	62 000		528 000 +
Gl. salivaire	82 000 +	29 000	1 600
Moelle épinière.		16 000	2 500
Testicule		33 000	50 000

On voit facilement d'après ce tableau que le sang est bien moins riche en virus que les organes; ce n'est donc pas sa présence seule qui justifie leur activité pathogène. On peut en déduire aussi, comme nous l'avons déjà montré, que le sang n'est pas le lieu de multiplication de l'agent infectieux. On voit enfin qu'après injection intracrânienne le cerveau n'est pas le siège d'élection du virus; dans les autres modes d'inoculation son atteinte paraît même tout à fait contingente. Nous aurons à rappeler cette constatation expérimentale: la maladie d'Armstrong n'a qu'un neurotropisme d'occasion.

ÉLIMINATION DU VIRUS

Nous avons vu qu'après une période de durée très variable le virus ne se trouvait plus dans le sang et qu'il pouvait disparaître aussi de l'organisme entier.

Pendant la période infectieuse le virus peut être éliminé par l'urine.

Suivant Traub, cette voie d'élimination serait fréquente; la souris XV dont nous avons déjà relaté l'infectiosité permanente

du sang avait des urines virulentes à tous les 14 examens pratiqués pendant 216 jours.

Nous avons étudié à notre tour la virulence des urines de nos souris, nous n'avons pu la mettre en évidence dans aucun des trois cas où nous l'avons cherchée :

Expérience I. — Un échantillon d'urines est prélevé stérilement dans la vessie de la souris 303 morte en 7 jours avec des lésions typiques au cours d'un passage de C. M. L. Il est inoculé à 3 souris (328-330) le 14 mai 1936.

Les souris ne paraissent pas malades ; l'une meurt le 17^e jour mais l'on trouve un abcès du cerveau ; les deux autres sacrifiées le 21^e jour ne montrent pas de lésions histologiques.

Expérience II. — Un échantillon d'urines est prélevé le 20 juin chez la souris 578, sacrifiée agonisante avec des symptômes caractéristiques le 8^e jour après une inoculation virulente ; il est inoculé à 2 souris par voie intracérébrale (636-637) et à la souris 638 par voie intrapéritonéale (1/4 cm³).

Les souris 636 et 637 sont sacrifiées sans symptômes apparents respectivement le 12^e et le 32^e jour ; elles ne montrent aucune lésion histologique.

La souris 638 sacrifiée le 12^e jour présente une certaine infiltration méningée.

Expérience III. — L'urine de la souris 430 morte en 8 jours avec des convulsions typiques au cours d'un passage (et dont le cerveau se montrera très virulent) est inoculée aussitôt après la mort à 3 souris.

La souris 628 meurt le 11^e jour ; le cerveau est autolysé, l'examen histologique paraît positif.

La souris 629 est sacrifiée le 12^e jour ; pas de lésions.

La souris 630 est sacrifiée le 32^e jour ; lésions douteuses.

La souris 631 inoculée par voie intrapéritonéale est sacrifiée le 12^e jour ; on ne trouve pas de lésions histologiques.

Ces essais prouvent que la virulence des urines est faible ; ils ne contredisent pas ceux de Traub pratiqués par voie sous-cutanée chez le cobaye avec des doses plus importantes ; nous avons, d'autre part, signalé l'inconstance des lésions rénales qui va probablement de pair avec l'inconstance de l'élimination urinaire.

Findlay et Stern ont retrouvé le virus dans l'urine chez le

rat. Particulièrement intéressant est le cas du cobaye; en effet cet animal peut lui aussi éliminer du virus par l'urine d'une façon assez prolongée (27 jours, 35 jours, etc...). Or, nous l'avons vu, son sang ne reste pas longtemps infectieux, au moins avec la souche de Traub, et cet auteur rapporte 3 expériences, portant sur des cobayes, où il a vérifié tout ensemble l'infectiosité des urines et l'aviorulence du sang. Il faut donc admettre la possibilité pour les urines de se charger directement de virus au contact des lésions rénales; nous avons déjà dit qu'il était possible d'attribuer aussi l'infectiosité du sang à une contamination de passage.

L'agent pathogène s'élimine-t-il par d'autres voies que l'urine? L'étude de l'*excrétion intestinale* n'a pas été entreprise, mais le fait que le virus ne se trouve pas dans la bile laisse à penser que cette voie d'élimination est en tout état de cause peu importante. Nous n'avons pas davantage trouvé de virus dans le filtrat de *salive* du singe 12. Par contre, le liquide de lavage *nasal* obtenu chez la souris par immersion répétée des narines en sérum physiologique, a donné à Traub des résultats positifs, même, dans certains cas, 39, 56 et 112 jours après l'inoculation; peut-être s'agit-il là, comme cet auteur le pense, d'une élimination par voie pulmonaire.

L'IMMUNITÉ DANS LA MALADIE D'ARMSTRONG CHEZ L'ANIMAL

Il nous reste à étudier une question d'importance considérable, non seulement doctrinale mais avant tout pratique. C'est celle de l'immunité vis-à-vis de la maladie.

Existe-t-il une *immunité naturelle spontanée* chez la souris blanche en l'absence de toute infection antérieure? En l'état actuel de nos connaissances on doit répondre résolument par la négative. Lorsqu'on dispose d'un stock non infecté, toutes les souris blanches sont sensibles à l'inoculation intracérébrale. Toutes les fois que l'on a constaté que les souris ne réagissaient pas, l'examen histologique des témoins non inoculés, l'inoculation de leurs organes, ont permis de reconnaître une infection latente préalable.

Pour certaines que soient ces constatations elles appellent cependant quelques atténuations. Lorsqu'on pratique, comme nous l'avons fait plusieurs fois dans des essais de neutralisation, des inoculations intracérébrales sur un lot important de souris (une centaine par exemple), on constate bien vers le 7^e jour que les animaux sont malades, ont le poil hérissé, restent agglomérés les uns sur les autres au lieu de circuler dans le cristalliseur; néanmoins tous ne présentent pas de convulsions et moins encore de crise tonique lorsqu'on les suspend par la queue; et si la plupart meurent entre le 7^e et le 9^e jour, on en voit cependant survivre quelques-uns. Ce pourcentage est toujours assez faible; il varie quelque peu avec la virulence de l'émulsion injectée, mais il n'est pas négligeable. La sensibilité des différents élevages de souris n'est d'ailleurs pas rigoureusement égale et ce point appellerait des recherches sur le rôle des facteurs héréditaires, alimentaires ou physiques

dans la résistance à l'infection. Mais les souris neuves qui survivent nous ont toujours paru présenter des lésions histologiques aussi intenses que les animaux qui ont succombé, alors que les souris immunisées ne montrent en règle aucune lésion méningée après l'inoculation d'épreuve.

Si l'immunité naturelle spontanée n'existe pas chez la souris blanche, *l'immunité naturellement acquise* constitue une des difficultés les plus sérieuses de l'étude du virus. Et nous reprendrons ici le paradoxe que nous avons déjà signalé : d'une part, l'infection naturelle entraîne une immunité solide vis-à-vis de doses considérables de virus injectées par voie intracérébrale (d'où les échecs possibles des tentatives d'isolement à partir d'un matériel virulent); d'autre part, chez les souris en état d'infection latente, un traumatisme cérébral quelconque (injection de bouillon stérile, d'eau physiologique, d'amidon) peut suffire à entraîner le virus vers le cerveau, et à déclencher, après la période d'incubation habituelle¹, les symptômes pathognomoniques de l'inoculation virulente par voie cérébrale (d'où la prudence avec laquelle on doit interpréter la mise en évidence d'une souche à partir d'un matériel inoculé).

La seule explication valable de ce paradoxe apparent est que, dans un élevage infecté, certaines souris sont déjà immunisées, alors que d'autres sont encore en pleine infection inapparente et localisent le virus là où porte le traumatisme. A l'appui de cette manière de voir on peut apporter les résultats suivants de Traub : dans le stock infecté toutes les souris âgées de plus de 4 semaines jouissent d'une immunité solide; c'est uniquement parmi les souris plus jeunes qu'un certain nombre reste réceptif; c'est parmi celles-ci seulement que l'inoculation d'un matériel stérile peut entraîner des symptômes pathologiques.

Signalons cependant que chez les souris expérimentalement infectées (par voie sous-cutanée ou intrapéritonéale), nous n'avons pas réussi jusqu'à présent à provoquer de déterminations névraxiques à l'aide d'injections cérébrales irritantes, même en pratiquant celles-ci dès les premiers jours de l'infection.

1. Celle-ci a souvent paru réduite dans ces cas à 2 à 3 jours pour Traub.

En dehors de la souris, nous avons signalé que l'immunité naturellement acquise pouvait exceptionnellement s'observer chez le cobaye et qu'Armstrong l'avait constatée chez plusieurs de ses singes.

L'immunité provoquée est facile à réaliser expérimentalement chez tous les animaux réceptifs. Chez la souris on l'obtient en inoculant le virus par toute autre voie que la voie intracérébrale ; bien entendu, les animaux qui survivent à une inoculation par voie intracérébrale sont également immunisés. Une seule injection de virus semble avoir toujours été suffisante ; la durée de l'immunité est certainement considérable, sinon indéfinie. Cette immunité est-elle absolue ? Elle nous a paru exceptionnellement faire défaut dans un ou deux cas, peut-être éprouvés par des doses trop sévères de virus. Traub rapporte le protocole d'une souris infectée par contact, présentant du virus dans le lavage nasal au moins deux jours consécutifs, et qui succomba à l'inoculation d'épreuve.

D'après Traub l'immunité serait complète dès le 8^e jour qui suit une inoculation intrapéritonéale, même si l'on éprouve des souris présentant des symptômes pathologiques. Nous avons constaté que l'immunité vis-à-vis d'une inoculation intracérébrale d'épreuve était totale dès le 5^e jour après l'inoculation sous-cutanée :

La souris 2.759, inoculée par voie sous-cutanée le 11 janvier 1937, est éprouvée le 15 janvier (5^e jour) avec une émulsion qui tue une souris témoin en 8 jours. La souris 2.759 survit ; sacrifiée 12 jours plus tard elle ne présente pas de lésions méningées.

La souris 2.279, inoculée par voie sous cutanée le 27 octobre 1936, est éprouvée le 31 octobre (5^e jour) avec une émulsion virulente ; sacrifiée 12 jours plus tard elle présente un petit foyer encéphalique sans réactions méningée ni choroïdienne.

La souris 2.282, inoculée à la même date, est éprouvée le 3 novembre (8^e jour) ; sacrifiée le 17 novembre elle ne présente pas de lésion.

La souris 2.284, inoculée de même, est éprouvée le 6 novembre (11^e jour). Elle meurt le 14 novembre mais l'examen histologique ne montre pas de lésion.

Les souris 2.441-2.442, inoculées par voie sous-cutanée le 20 novembre, sont éprouvées le 14 décembre (25^e jour) ; sacrifiées 12 jours plus tard elles ne présentent pas de lésions.

La souris 2.272 inoculée par voie intrapéritonéale le 27 octobre est éprouvée le 3 novembre (8^e jour) ainsi que 2 souris témoins qui meurent en 8 jours. La souris 2.272 survit; sacrifiée le 17 novembre elle ne présente pas de lésion.

La souris 2.275 inoculée de même est éprouvée le 6 novembre (11^e jour) en même temps que des souris témoins (2.360, 2.361) qui meurent avec des lésions typiques et intenses. La souris 2.275 survit; sacrifiée le 12^e jour elle ne présente pas de lésion.

L'immunité s'obtient aussi facilement et régulièrement chez le cobaye; nous avons déjà donné des courbes thermiques démonstratives. Rappelons qu'une fièvre provoquée chez le cobaye ne peut être rapportée à la maladie d'Armstrong que si l'animal ne présente pas de réaction fébrile à une inoculation d'épreuve ultérieure. Chez le singe une primo injection met également à l'abri des réinoculations ultérieures.

Peut-on pénétrer davantage le mécanisme de cette immunité?

Un premier point mérite d'être souligné, c'est que l'immunité n'est pas en rapport avec l'existence de lésions histologiques. Elle est établie alors que celles-ci apparaissent; elle subsiste lorsque les altérations anatomiques se sont effacées.

Plus intéressant encore est ce fait que l'immunité paraît indépendante, au moins chez la souris, de la persistance de l'agent infectieux dans l'organisme. Là encore, elle est établie alors que le virus circule; elle persiste alors qu'on n'arrive plus à le mettre en évidence dans le sang ou l'urine et qu'il a probablement disparu de l'organisme. Bien mieux, chez la souris éprouvée, le virus peut reparaître dans les humeurs pour une période assez longue (Traub) mais il ne se crée pas de nouvelles lésions: l'organisme est devenu indifférent à l'hôte dangereux qu'il héberge et qui peut continuer à se multiplier en lui. Le rôle des anticorps paraît donc des plus restreints; de fait, il n'en existe pas chez la souris, du moins à doses appréciables.

Chez le cobaye, chez le singe, on trouve, par contre, habituellement des anticorps dans le sang. Jouent-ils un rôle actif dans la défense de l'organisme? Nous verrons que, chez l'homme, l'apparition des anticorps ne suit parfois que de loin la gué-

ri-son; inversement, le lapin, qui paraît indifférent au virus, produit cependant des immunisines dans ses humeurs. Ces notions restent toutefois insuffisantes pour affirmer que l'immu-nité dans la maladie d'Armstrong est purement cellulaire; et le rôle des anticorps en tant qu'agents de la guérison ou témoins de l'infection, reste un grand problème de pathologie générale, dont nous ne pouvons envisager ici les solutions.‡

**LA MALADIE D'ARMSTRONG
CHEZ L'HOMME**

LA MALADIE EXPÉRIMENTALE DE L'HOMME

L'inoculation de virus chorio-méningitique à l'homme a été réalisée soit accidentellement, au cours de la vaccination contre la fièvre jaune, soit chez des sujets volontaires, soit dans un but thérapeutique.

Les inoculations accidentelles méritent toute notre attention; leur réalité est encore sujette à caution et leur étude trouve une sanction immédiate dans la préparation du vaccin antiamaril à partir du cerveau de souris.

VIRUS D'ARMSTRONG ET VACCINATION AMARILE

La vaccination contre la fièvre jaune est entrée dans une phase décisive lorsque Max Theiler réussit à transmettre l'infection à la souris; en étudiant les divers modes d'inoculation il arriva à déterminer que le virus inoculé dans le cerveau de cet animal se transforme; non seulement le virus neurotrope ainsi obtenu ne tue pas le singe, mais il lui confère l'immunité. Depuis, des milliers de vaccinations ont été effectuées chez l'homme à partir de cerveaux de souris inoculés avec le virus amaril; les diverses techniques, associant une séro-prévention à l'injection virulente, ou réalisant une atténuation directe de l'agent pathogène, utilisent toutes le virus vivant.

Parmi les incidents occasionnés par ces vaccinations, des réactions méningées ont été quelquefois observées; elles étaient tout naturellement rapportées à l'action neurotrope du virus amaril d'autant plus qu'elles avaient paru à certains s'observer

surtout en l'absence de séro-prévention. Or, Darré et Mollaret ayant eu l'occasion d'observer un de ces cas malgré la séro-prévention, ce dernier auteur reconnut que le virus amaril ne devait pas être mis en cause; il se demanda si la véritable cause de la réaction méningée n'était pas un agent pathogène de la souris, présent dans le vaccin utilisé à côté du virus amaril. Bien que cette hypothèse n'ait été faite que secondairement et que les inoculations n'aient pas eu pour but de rechercher cet agent pathogène, les résultats de P. Mollaret sont des plus intéressants :

1° D'une part, le virus amaril ne put être retrouvé ni dans le sang ni dans le liquide céphalo-rachidien de sa malade et les souris inoculées succombèrent d'encéphalite amarile typique lorsqu'elles furent éprouvées secondairement par une injection intracérébrale de virus amaril.

2° D'autre part, dans le lot de souris inoculées avec le sang de la malade, 2 animaux manifestent au 14^e et au 17^e jour des symptômes nerveux « en particulier des spasmes cloniques des membres postérieurs ». Ces 2 souris furent sacrifiées et leurs cerveaux inoculés par voie intracérébrale et sous-cutanée à d'autres lots de souris. « Ce second passage ne fut pas très fructueux car 3 animaux seulement parurent malades; l'un fut sacrifié pour un 3^e passage et les 2 autres guérirent. Le 3^e et 4^e passages furent comparables, mais le 5^e échoua complètement. »

3° Mais l'inoculation à 2 rhésus est bien plus démonstrative; ces 2 animaux inoculés par voie sous-cutanée avec le vaccin présentent l'un à partir du 13^e jour, l'autre à partir du 14^e des symptômes nerveux : agitation, raideur, refus d'alimentation. La P. L. donne le 15^e jour les résultats suivants :

Rhésus n° 94 : albumine : 0,40;
cellules : 328 par millimètre cube (dont 80 p. 100 de lymphocytes);
réaction de Pandy négative;
réaction du benjoin colloïdal : 0110012220000000.

Rhésus n° 95 : albumine : 0,35.
cellules : 430 par millimètre cube (dont 85 p. 100 de lymphocytes);
réaction de Pandy négative.
réaction du benjoin colloïdal : 0110022210000000.

L'inoculation à la souris de ces liquides céphalo-rachidiens est négative :

Secondairement les symptômes cliniques s'atténuent en une dizaine de jours et le liquide céphalo-rachidien examiné 45 jours plus tard donne les résultats suivants :

Rhésus n° 94 : albumine : 0,20;
cellules : 27 par millimètre cube (lymphocytes);
réaction de Pandy négative;
réaction du benjoin colloïdal : 0000021000000000.

Rhésus n° 95 : albumine : 0,25;
cellules : 17,4 par millimètre cube (lymphocytes);
réaction de Pandy négative;
réaction de benjoin colloïdal : 0000002000000000.

Ces résultats expérimentaux des plus suggestifs permettaient à P. Mollaret d'infirmer le rôle du virus amaril dans la pathogénie de cette réaction méningée post-vaccinale et, bien que ses inoculations n'aient pas été poursuivies en ce sens, d'incriminer le virus d'Armstrong. Cette hypothèse, très discutée à l'origine, devait bientôt recevoir deux confirmations importantes. D'une part, Laigret, qui avait observé quelques réactions méningées avec les vaccins qu'il avait préparés, reconnaissait que son élevage était contaminé par un virus très analogue à celui d'Armstrong; bien mieux, il pouvait bientôt isoler ce même agent pathogène par inoculation au cobaye du liquide céphalo-rachidien d'un sujet vacciné contre la fièvre jaune et présentant une réaction méningée.

Il faut cependant attendre des confirmations expérimentales nouvelles avant d'attribuer au virus d'Armstrong les observations, assez nombreuses, de réaction méningée au cours de la vaccination amarile. Nous ne rapporterons ici, à titre d'information, que le résumé de l'observation très complète de Darré et Mollaret :

Malade B... Jacqueline, 25 ans, est vaccinée le 17 octobre 1935 après injection préalable de sérum antiamaril. Nous passons sur les accidents sériques qu'elle présente vers le 8^e jour. Brusquement le 11^e jour la température s'élève à 39°8, elle est à 40° le lendemain (28 octobre). On assiste alors subitement à l'apparition de deux crises convulsives

généralisées avec cyanose de la face, écume aux lèvres, mais sans morsure de la langue ni émission d'urines, et suivies de perte de connaissance.

L'examen montre un syndrome méningé net : céphalée, raideur de la nuque, signe de Kernig, raideur discrète des membres inférieurs, hyperesthésie généralisée avec réflexes de défense vrais de Guillain, troubles vaso-moteurs avec raie méningitique. On constate en outre l'abolition de tous les réflexes tendineux des membres ainsi que celle du réflexe médio-pubien et des réflexes cutanés abdominaux. Il n'y a pas d'autres signes neurologiques : réflexe cutané plantaire en flexion, absence de paralysie ou d'ataxie, pas de signes cérébelleux, examen des nerfs crâniens négatif (en particulier il n'existe ni paralysie oculaire ni modification des réflexes pupillaires). Examen viscéral négatif; pouls à 128 pour une température de 39°8. Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine.

Les jours suivants l'état ne se modifie pas; la malade reste plongée dans un état de somnolence profonde; on peut l'en tirer passagèrement par des excitations fortes; elle ne répond alors aux questions que par quelques monosyllabes et dans l'ensemble les réponses n'ont guère de sens; cet état est entrecoupé de moments d'agitation avec loquacité incohérente, mais aucune crise convulsive ne s'est reproduite. Signalons encore l'existence de quelques irrégularités respiratoires et de mictions involontaires nocturnes. Les signes neurologiques restent les mêmes. La T. A. est de 11,5/7.

La fièvre reste élevée autour de 40° jusqu'au 1^{er} novembre et tombe ensuite en lysis; le 3 novembre elle est à 37°7; la malade est un peu moins somnolente, mais ne peut parler et ne semble pas reconnaître les membres de sa famille; elle reprend peu à peu conscience les jours suivants, mais garde une amnésie complète en ce qui concerne toute la période de la maladie.

Du 10 au 13 novembre se manifeste de nouveau une céphalée continue, diffuse, violente et s'accompagnant à plusieurs reprises de vomissements; elle reprend à la fin de novembre, déclenchée par les changements de position et la station debout, s'accompagnant souvent à son acmé de vertiges et de vomissements en fusée. L'examen neurologique est négatif mais il existe une certaine dilatation veineuse du fond d'œil. Peu à peu, en une semaine, les troubles s'atténuent et après un stade transitoire de douleurs radiculaires au niveau des plexus brachial et cervical du côté gauche, la guérison s'affirme définitive. Les réflexes tendineux étaient progressivement réapparus à partir du 16 novembre.

Les ponctions lombaires ont donné les résultats suivants :

Le 28 octobre : liquide clair; pression : 70 centimètres cubes d'eau en position couchée; albumine : 0,50; cellules : 416 par millimètre cube;

(poly non altérés 28 p. 100; lymphocytes 72 p. 100) réaction de Pandey négative; benjoin colloïdal : 1110022222100000; Bordet-Wassermann : négatif. Pas de germes sur les frottis ou en culture.

Le 30 octobre : liquide clair; albumine; 0,55; cellules : 161,6 par millimètre cube (polynucléaires 23 p. 100; lymphocytes 75 p. 100; grands mononucléaires 2 p. 100).

L'examen du sang a donné les chiffres suivants le 29 octobre : hématies : 4.620.000; leucocytes : 21.600 (polynucléaires : 78 p. 100; lymphocytes : 13 p. 100; moyens et grands mononucléaires : 9 p. 100).

Trois autres sujets ont reçu le même vaccin que M^{me} B... : M. B... présenta, le 12^e jour, une fièvre atteignant 39°7, ne durant que 36 heures, ne s'accompagnant d'aucun symptôme, en particulier d'aucun phénomène nerveux.

M^{me} D..., âgée de 22 ans, présenta, au 14^e jour, une fièvre à 40°, qui resta en plateau à ce chiffre pendant 8 jours. Tout symptôme d'atteinte viscérale ou nerveuse fit défaut, au point que la malade ne consentit pas même à demeurer au lit. L'inoculation du sang à la souris demeura négative.

M. D... fut pris, au 13^e jour, d'une fièvre atteignant 40°, ne durant que 2 jours, et ne s'accompagnant, là encore, d'aucune autre manifestation morbide.

La variabilité du tableau clinique réalisé dans cette véritable expérience nous paraît un phénomène à retenir. Nous allons en montrer tout l'intérêt.

TRANSMISSION DU VIRUS D'ARMSTRONG A L'HOMME

Les premiers essais de transmission, à l'homme, du virus de la souris, sont dus à J. Laigret et R. Durand, qui les pratiquèrent chez 4 sujets volontaires. Ces auteurs n'auraient observé aucun symptôme consécutif à l'inoculation.

De notre côté, dans le service de notre maître le professeur Guillain, et sous la direction de M. P. Mollaret, nous nous sommes proposés d'étudier, au point de vue thérapeutique,

l'influence de l'intense réaction méningée entraînée par le virus de la chorio-méningite, sur l'évolution de certains processus pathologiques, tels que la paralysie générale quand celle-ci a résisté aux thérapeutiques habituelles. A défaut d'une réaction salubre directe, nous espérons obtenir une perméabilisation de la barrière méningo-encéphalique aux substances tréponémicides, en plus de l'action propre de toute pyrétothérapie.

Nous nous sommes préalablement assurés de l'innocuité de l'émulsion que nous nous proposons d'utiliser en l'injectant à un chimpanzé par voie intracérébrale. Cet animal suivi pendant 3 mois n'a montré aucun symptôme. Nous nous sommes donc cru autorisés à pratiquer, chez l'homme, une inoculation sous cutanée, infiniment moins sévère; la carence thérapeutique actuelle et la gravité du pronostic en cas d'échec des différentes pyrététo et chimiothérapies légitiment, nous semble-t-il, cette tentative que nous croyons devoir être fructueuse.

L'indication d'un tel essai thérapeutique ne nous est apparue à l'heure actuelle justifiée que chez deux sujets. L'un et l'autre ont été soumis à toutes les méthodes actuellement en usage (chimiothérapie antisypilitique, stovarsol sodique, divers essais de pyrétothérapie dont l'impaludation et l'inoculation de fièvres récurrentes). Chez aucun d'eux, cependant, il n'a été possible d'obtenir une récupération sociale même minime, ni même une stabilisation du processus évolutif.

Laissant ici de côté la question de la valeur thérapeutique de la méthode, qui nécessite de longues recherches, nous relatons seulement les données, encore sommaires, que nous possédons sur l'évolution de la maladie expérimentale.

M. D... M..., 39 ans, reçoit le 20 janvier 1937, à 10 h. 45, sous la peau de la fosse sous-épineuse, 2 centimètres cubes d'une émulsion virulente de cerveaux de souris, légèrement atténuée par un séjour de 90 minutes à la température de la pièce.

5 souris (2.778-2.782) sont inoculées par voie intracérébrale avec la même émulsion. 4 d'entre elles mourront le 7^e jour après l'inoculation avec des lésions histologiques typiques; la 5^e meurt le 8^e jour au cours d'une crise tonique.

Le malade ne présente aucun symptôme à la suite de l'inoculation en dehors d'une légère gêne de l'épaule. Le lendemain la température est normale; elle ne dépasse pas 37°4 à 16 heures, mais à 23 heures le malade se sent fiévreux et l'on note que la température atteint 38°6. Il n'y a pas de symptômes associés, pas de céphalée, pas de frisson, ni de sueurs.

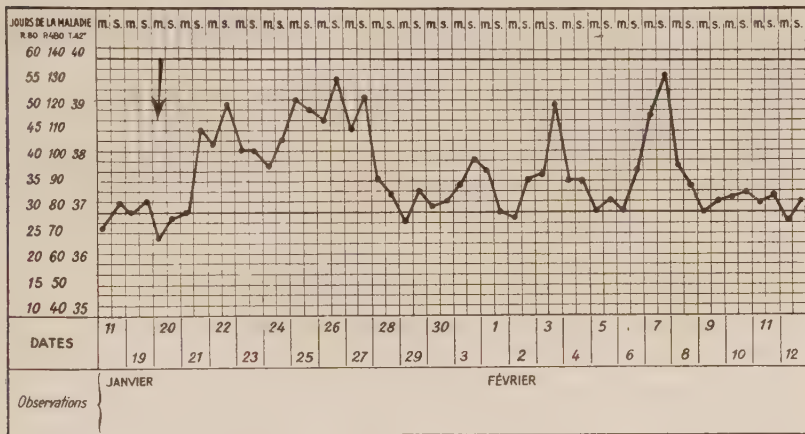


Fig. 14.

Le lendemain matin la température est à 38°3. Le malade ne se plaint d'aucune sensation anormale. L'examen clinique reste entièrement négatif; en particulier il n'existe aucun symptôme méningé; le pouls bat en accord avec la température.

Les jours suivants la fièvre va persister entre 38° et 39°5 mais elle restera le seul symptôme. Le malade se sent bien, mange normalement; les urines sont abondantes; on est frappé par l'absence de toute courbature, de toute céphalée. Le 26 janvier cependant la température est à 39°6 et le malade paraît abattu. Mais bientôt s'amorce la défervescence qui se fait le 29 janvier. Elle n'est d'ailleurs pas définitive; la courbe se maintient entre 37° et 38° les jours suivants et l'on voit encore survenir deux ondes fébriles qui l'amènent, le 3 et le 7 janvier, au-dessus de 39°. Il ne s'agit pas d'accès fébrile, comme le montre nettement la courbe suivie de 3 heures en

3 heures depuis le début de la maladie ; l'ascension et la descente de la fièvre se sont effectuées progressivement, en 2 ou 3 jours, reproduisant en raccourci l'aspect de l'onde thermique initiale.

Deux ponctions lombaires ont été pratiquées chez ce malade ; elles n'ont montré aucune réaction méningée :

Signalons que le dernier examen du liquide céphalo-rachidien pratiqué chez le malade le 26 septembre 1936 avait donné les résultats suivants :

Liquide clair, accidentellement souillé d'une goutte de sang ;

Albumine : 0,40 (Sicard) ;

Réaction de Pandy : positive ; réaction de Weichbrodt : négative ;

Cytologie : 1 lymphocyte par millimètre cube (nombreuses hématies fraîches) ;

Réaction de Bordet-Wassermann : négative (H⁺) ;

Réaction du benjoin colloïdal : 0000002221000000.

Le 23 janvier 1937, 36 heures après le début de la fièvre, on trouve :

Liquide clair, 1^{er} tube accidentellement souillé d'une goutte de sang ;

Albumine : 0,30 (Sicard) ;

Réaction de Pandy : très faiblement positive ; réaction de Weichbrodt : négative ;

Cytologie : 2,6 cellules par millimètre cube (nombreuses hématies fraîches) ;

Réaction de Bordet-Wassermann : négative (H⁺) ;

Réaction du benjoin colloïdal : 000.002.221.000.000.0.

Le 6 février 1937, au début de la 3^e onde thermique, on trouve :

Liquide clair ;

Albumine : 0,35 (Sicard) ;

Réaction de Pandy : légèrement positive ; réaction de Weichbrodt : négative ;

Cytologie : 2,7 lymphocytes par millimètre cube ;

Réaction du benjoin colloïdal : 0000002000000000.

L'étude de la *formule sanguine* nous a montré l'existence d'une mononucléose relative en période aiguë :

— le 24 septembre 1936 l'examen avait donné : hémoglobine 90 p. 100 ; hématies 4.665.000 ; leucocytes 5.400. Formule : polynucléaires neutrophiles 63 ; éosinophiles 1 ; lymphocytes 29 ; grands mononucléaires 7.

— le 25 janvier 1937, en pleine période aiguë, on trouve : hémoglobine 80 p. 100 ; hématies 5.025.000 ; leucocytes 3.900. Formule : polynucléaires neutrophiles 50 ; éosinophiles 1 ; lymphocytes 34 ; grands mononucléaires 15 ;

— le 29 janvier (1^{re} défervescence) : polynucléaires neutrophiles 42; lymphocytes 39; grands mononucléaires 18; myélocyte 1;

— le 3 février : polynucléaires neutrophiles 53; éosinophiles 4; lymphocytes 17; grands mononucléaires 25; cellule indifférenciée 1.

Il n'a pas été vu d'hématozoaires ni de spirochètes sur les lames.

L'hémoculture en bouillon a été négative le 22 janvier.

Les urines examinées quotidiennement n'ont jamais contenu d'albumine.

Il nous restait à donner la preuve que la fièvre de notre malade était bien occasionnée par le virus d'Armstrong. Des prélèvements multiples de sang, de liquide céphalo-rachidien et d'urine ont été inoculés aux animaux et apportent la démonstration nécessaire.

1° Le sang prélevé le 22 janvier (10 heures après le début de la fièvre) est inoculé à 3 souris qui sont sacrifiées 10 jours plus tard. 2.795 présente une infiltration méningée; 2.796 et 2.797 ont des lésions typiques et intenses (méningite, infiltration septale et choroïdienne, nodule de la base).

2° Le liquide céphalo-rachidien prélevé le 23 janvier est inoculé à 2 souris (2.801, 2.802) et à 2 cobayes. Les 2 souris sacrifiées le 12^e jour n'ont pas de lésions, mais l'un des cobayes fait une fièvre caractéristique (39°6 40°9 40°2 40°3 40°4 40°5).

3° Le sang prélevé le 25 janvier est inoculé à 2 souris (2.805, 2.806) qui sont sacrifiées le 12^e jour; l'une présente une légère infiltration méningée, l'autre des lésions typiques avec choroïdite.

4° Le sang et les urines prélevés le 27 janvier se sont montrés infectieux pour le cobaye. Le 29 janvier le sang s'est montré infectieux mais l'urine n'a pas semblé virulente. Le sang et l'urine prélevés le 4 février, le liquide céphalo-rachidien prélevé le 6, n'ont pas occasionné de fièvre chez les cobayes.

Ainsi l'inoculation du virus d'Armstrong par voie sous-cutanée peut déterminer chez l'homme une affection monosymptomatique, évoluant en plusieurs ondes fébriles dont la plus importante peut durer une semaine.

L'étude de notre second cas, bien qu'encore incomplète, est déjà particulièrement riche en enseignements. Elle a confirmé la réceptivité de l'homme pour notre virus, la brièveté de l'incubation après l'inoculation sous-cutanée, l'évolution en plu-

sieurs ondes fébriles, l'infectiosité des urines et du sang, les perturbations de la formule sanguine. Elle nous a appris la persistance du virus dans la circulation en période apyrétique et en l'absence de tout symptôme morbide; elle nous a apporté la preuve décisive du méningotropisme du virus chez l'homme.

M. B... A... reçoit le 10 février 1937, à 9 h. 45, sous la peau de la fosse sous-épineuse, 2 centimètres cubes d'une émulsion virulente de cerveaux de souris.

6 souris, inoculées avec la même émulsion par voie intracérébrale, meurent en 7 et 8 jours avec des symptômes caractéristiques.

La température du malade s'élève à 38° le 12 février à 15 h. 30; elle atteint 38°5 le 13 février, 39° le 14 février à 5 heures du matin; elle est redescendue à 37° le 15, mais elle se maintient entre 37° et 38° le 16; le 17 au soir, elle atteint 39°2, reste entre 38° et 39° le 18, revient à la normale le 19. Elle va rester normale jusqu'au 27 février. Le 28, elle s'élève à nouveau, atteignant 38°6 à 11 heures, 39°5 à 14 heures; elle reste à 39° le 1^{er} mars et retombe à la normale le 2 mars.

Pendant la période fébrile du début, la symptomatologie est restée très discrète, le pouls bien frappé, la diurèse abondante, l'état général excellent, la symptomatologie fonctionnelle nulle, l'examen clinique négatif. Pendant la période apyrétique du 19 au 27 février le malade se levait et continuait son existence quotidienne. Le 28, au moment de la rechute fébrile, il a accusé une céphalée violente; à ce moment on le trouvait couché en chien de fusil mais il n'y eut ni vomissements, ni constipation, ni raideur de la nuque, ni signe de Kernig. Seule la ponction lombaire, qui a amené une certaine sédation, a révélé l'intense réaction cellulaire.

Du sang et des urines ont été prélevés, le 18 février, en pleine période fébrile, et le 23 février, en pleine apyrexie. Tous les échantillons se sont montrés infectieux pour le cobaye et ont entraîné la mort de plusieurs souris en 7 jours, avec des symptômes caractéristiques, ce qui traduit une haute infectiosité du matériel inoculé.

La ponction lombaire a retiré le 1^{er} mars un liquide imparfaitement limpide, dont l'examen a montré :

Albumine : 0,71 (Sicard);
Réaction de Pandy : fortement positive;
Réaction de Weichbrodt : positive;
Cytologie : 1^{er} tube 596 éléments (lymphocytes);
2^e tube 816 éléments (lymphocytes);
Réaction du benjoin colloïdal : 1110022222000000;
Réaction de Bordet-Wassermann : négative (H⁸).

Signalons qu'une ponction lombaire, pratiquée le 6 février 1937 à titre de contrôle, avait montré :

Liquide clair;
Albumine : 0,25;
Cytologie : 0,8 élément;
Réaction de Pandy et de Weichbrodt : négatives;
Réaction du benjoin colloïdal : 0000002221000000;
Réaction de Bordet-Wassermann : négative (H⁸).

Les examens de sang ont donné les résultats suivants :

Le 19 février : hématies 4.194.000; leucocytes 2.100. Formule : polynucléaires neutrophiles 58; lymphocytes et moyens mononucléaires 16; grands mononucléaires et monocytes 26.

Le 3 mars : hématies 5.670.000; leucocytes 7.500. Formule : polynucléaires neutrophiles 57,5; polynucléaires basophiles 0,5; lymphocytes et moyens mononucléaires 29,5; grands mononucléaires 11; cellules souches 1,5.

Nous soulignerons encore la date tardive de la poussée méningée, et la presque identité de la formule du benjoin colloïdal avec celle de l'observation de Darré et Mollaret, arguments non négligeables en faveur du rôle du virus d'Armstrong dans les accidents méningés de la vaccination amarile.

Nous rapprocherons de nos essais, bien que l'identification du virus en cause soit encore incomplète, les tentatives récentes de P. Durand, P. Giroud, E. Larrivé et A. Mestrallet, dans la maladie des porchers. Ces auteurs sont partis du sang d'un

malade en période prodromique au cours d'une endémie locale ; ils ont pu réaliser de nombreux passages consécutifs, chez l'homme. Les courbes thermiques obtenues peuvent se rapprocher des nôtres et il est particulièrement intéressant de noter la rareté relative de la réaction méningée dans l'affection expérimentale, alors qu'elle est considérée comme constante et toujours intense dans la maladie naturelle. L'absence de signes méningés dans notre premier cas ne doit donc pas étonner ; elle ne fait que traduire l'importance des facteurs extérieurs à l'agent pathogène dont le plus important est sans doute la complexité mouvante de l'individualité biologique.

Nous avons déjà signalé que, malgré les analogies multiples entre notre virus et celui de la maladie des porchers, des inoculations pratiquées, avec le concours de P. Durand, sur deux sujets guéris de maladie des porchers, avaient montré qu'ils restaient réceptifs à notre souche. Ces cas s'ajoutent aux nôtres pour affirmer la susceptibilité de l'homme au virus de la souris.

Mais le virus chorio-méningitique n'existe pas seulement chez l'homme comme témoin de cet enrichissement pathologique qui est la rançon de bien des grandes thérapeutiques modernes. Il s'y développe spontanément ; il y crée une affection spéciale : la maladie d'Armstrong.

LA MALADIE D'ARMSTRONG EN PATHOLOGIE HUMAINE

Le virus chorio-méningitique, si répandu dans la nature, si agressif pour certaines espèces de singes, joue-t-il un rôle en pathologie humaine? La maladie d'Armstrong existe-t-elle? Il ne nous paraît pas aujourd'hui possible d'en douter.

Nous commencerons notre étude en groupant les arguments qui nous conduisent à une conclusion si décisive. Les uns sont directs, tirés de l'inoculation de produits pathologiques aux animaux réceptifs; les autres s'appuient sur l'existence dans certains sérums humains de propriétés neutralisantes pour le virus chorio-méningitique. Les uns et les autres se suffisent; on ne peut méconnaître la valeur de leur groupement.

Nous basant sur les observations actuellement publiées, auxquelles nous ajouterons un cas inédit, nous chercherons alors à esquisser un premier aperçu clinique de la maladie d'Armstrong.

I. — INOCULATION DES PRODUITS PATHOLOGIQUES AUX ANIMAUX RÉCEPTIFS

Lorsque Armstrong et Lilie, au cours de passages de singe à singe d'un virus encéphalitique provenant du cerveau d'un sujet décédé à Saint-Louis en période épidémique, constatèrent soudain au 6^e passage qu'ils se trouvaient devant une affection nouvelle, la question de l'origine du virus découvert se posa devant eux. Les cinq premiers passages avaient bien montré les caractères cliniques et histologiques décrits par Muckenfuss, Armstrong et Mac Cordock aux souches d'encéphalite de Saint-Louis; il fallait donc supposer, si l'on croyait à l'origine

humaine, que les deux virus coexistaient dans le matériel primitif. Une circonstance très particulière aurait permis aux deux virus de se dissocier : le rhésus n° 37, sur qui s'effectuait le 6° passage, s'était déjà montré immun vis-à-vis du virus encéphalitique ; seul le virus de la chorio-méningite aurait donc pu se développer chez lui. Mais on pouvait admettre tout aussi bien que ce dernier virus n'était pas d'origine humaine et préexistait chez le singe. La découverte d'une deuxième souche (A. O.) à partir d'un matériel humain posa un problème semblable ; l'origine simienne du virus apparut comme la plus vraisemblable lorsque Armstrong et Wooley isolèrent une troisième souche de chorio-méningite à partir d'un singe inoculé avec un virus poliomyélitique. On ne saurait donc affirmer de façon formelle qu'aucune des souches d'Armstrong provienne d'un cas humain.

La première démonstration convaincante de l'origine humaine de souches de chorio-méningite est apportée, dans deux cas, par Rivers et Scott. Ces observations ne sont peut-être pas encore à l'abri de toute critique puisque les résultats sont obtenus seulement chez la souris. Dans le cas W. E., sur 5 souris inoculées avec le L. C. R., 2 meurent le 6° jour, et les passages sont obtenus à partir de leur cerveau ; 2 survivent et se montrent ensuite immunisées ; dans le cas R. E. S., sur 6 souris inoculées, une seule meurt et les passages sont obtenus à partir de son cerveau ; les 5 autres ne paraissent pas malades mais se montrent ensuite immunisées. Les cobayes inoculés avec le L. C. R., les souris inoculées avec le sang, tous les animaux inoculés avec un 2° échantillon de L. C. R., ne présentent aucun symptôme et restent réceptifs. Ces résultats peuvent paraître modestes ; ils ne font qu'illustrer la difficulté d'isoler un virus à partir d'un cas clinique. Nous estimons cependant qu'on doit les prendre en considération pour les raisons suivantes :

a) Le stock de souris de Rivers et Scott ne paraît pas infecté. Sur 322 souris inoculées, au cours de 9 mois de recherches, avec du matériel pathologique (sang, L. C. R. cerveau), aucune ne montre de symptômes de chorio-méningite et n'est immunisée ensuite contre une injection virulente.

b) Toutes les 7 souris ayant survécu à l'inoculation du matériel infectieux se montrent immunisées alors que les témoins meurent presque tous.

c) Enfin, alors que le sérum des deux malades ne présentait pas d'anticorps neutralisants au début de la maladie, 9 et 11 semaines plus tard, l'un et l'autre neutralisaient au moins 100 doses mortelles pour le cobaye.

Les deux observations de Findlay, Alcock et Stern, paraissent particulièrement probantes; ces auteurs inoculent simultanément un singe et des souris avec le liquide céphalo-rachidien de leurs malades; un petit nombre de souris meurent avec des lésions histologiques typiques; le singe est malade, son sang, puis des émulsions de ses organes, transmettent l'affection tant chez la souris que chez le singe. La provocation simultanée de la maladie dans deux espèces animales différentes, à partir du même produit pathologique, comporte une valeur démonstrative qu'il est difficile de révoquer en doute. D'autres part, les sérums des deux malades neutralisent de 100 à 1.000 doses mortelles des virus homologues et même des autres souches connues.

Cas A. W. (Findlay, Alcock et Stern). — Le liquide céphalo-rachidien prélevé le 37^e jour de la maladie est inoculé par voie intracérébrale à un rhésus (1 centimètre cube) et à 12 souris (0 cm³ 03).

De ces souris, 4 meurent le 6^e, 10^e, 10^e et 14^e jour après l'inoculation. L'examen histologique de leur cerveau montre une infiltration à cellules rondes des plexus choroïdes et des méninges.

Le singe reste normal pendant 8 jours après l'inoculation. Sa température monte alors à 104° F. et se maintient entre 104° et 106° F. jusqu'au 13^e jour, où l'animal est sacrifié. Pendant tout ce temps il ne présente pas de symptômes nerveux définis, mais perdit du poids et fut anormalement tranquille. On ne trouva pas de lésions macroscopiques à l'autopsie. Les cultures aérobies et anaérobies du sang et du cerveau restent stériles. Le sérum sanguin, le cerveau et le foie sont inoculés par voie intracrânienne à des souris, qui meurent en 6 à 8 jours, avec des symptômes de chorio-méningite lymphocytaire et des lésions caractéristiques dans le système nerveux central. Le virus obtenu à partir du sérum sanguin de ce singe, a été passé 18 fois dans le cerveau de souris, et n'a pas montré de diminution de virulence au cours de ces passages; les souris meurent invariablement en 6 à 8 jours.

2 rhésus sont, chacun, inoculés dans le cerveau avec 1 centimètre cube d'une émulsion à 20 p. 100, dans de l'eau salée, du cerveau du singe 1. 5 à 9 jours plus tard, leur température monte aux environs de 104° F. Le singe 2 perdit graduellement du poids et continua à avoir de la fièvre jusqu'au 10^e jour après l'inoculation. Sa fièvre tomba alors, ses pattes postérieures devinrent faibles; il présenta un léger ptosis bilatéral et fut sacrifié moribond 14 jours après l'inoculation. Le singe 3 eut un sort analogue et fut tué 18 jours après l'inoculation.

On inocule 1 centimètre cube de sérum sanguin du singe 1 au singe 4, par voie intracérébrale. Cet animal fait une poussée de fièvre à 105° F. 4 jours après l'inoculation et est sacrifié le 10^e jour avec des symptômes identiques à ceux des singes 2 et 3.

À la mort, dans tous les cas, il n'y avait pas de lésions macroscopiques caractéristiques; cependant chez le singe 2 le foie était plutôt pâle. Les cultures du sang et du cerveau restèrent à nouveau stériles. Des souris inoculées dans le cerveau avec le foie, le sang, le cerveau et les surrénales du singe, moururent toutes en 6 à 8 jours.

Les symptômes produits par ce virus (souche W) et sa distribution chez les singes, sont identiques à ceux obtenus avec la souche américaine du virus de la chorio-méningite lymphocytaire.

Du liquide céphalo-rachidien, prélevé chez A. W. le 44^e jour de sa maladie, 7 jours après sa 1^{re} ponction, fut aussi inoculé dans le cerveau chez des souris et chez un rhésus, mais les résultats furent entièrement négatifs.

Cas B. C. (Findlay, Alcock et Stern). — Du liquide céphalo-rachidien prélevé le 15^e jour de la maladie est inoculé à 12 souris par voie intracérébrale (0 cm³ 03); 2 souris seulement meurent 14 jours après. Les cerveaux de ces 3 souris montrent des lésions histologiques typiques de chorio-méningite lymphocytaire.

Un rhésus (n° 5) inoculé dans le cerveau avec 1 centimètre cube de liquide céphalo-rachidien, ne montre aucun symptôme jusqu'au 14^e jour après l'inoculation, date où sa température monte à 104° F. La réaction fébrile continue jusqu'au 23^e jour, puis la fièvre tombe progressivement et l'animal guérit. Le sérum sanguin du singe inoculé dans le cerveau de souris, le 17^e et le 25^e jour après l'inoculation contenait du virus, puisque les souris moururent en 6 à 8 jours. Le sang du singe était stérile. Le sérum sanguin du même singe prélevé 37 jours après l'inoculation et inoculé dans le cerveau de souris ne contenait pas de virus. Le virus isolé à partir du sang de ce singe a été passé 13 fois dans le cerveau de la souris.

Nous dirons nous-mêmes combien on doit se montrer difficile avant d'admettre un cas positif d'inoculation et nous en appor-

terons des exemples démonstratifs. Nous ne nous en croyons que plus autorisés à affirmer qu'avec le travail de Findlay et de ses collaborateurs l'isolement du virus chorio-méningitique chez l'homme est aujourd'hui hors de conteste.

Un autre résultat positif d'inoculation à partir d'un cas humain de méningite à lymphocytes spontané est annoncé par Laigret, qui n'a malheureusement publié encore ni l'observation, ni le protocole de ses expériences.

Nous avons cherché nous-mêmes, dans plusieurs cas qu'il nous a été donné de suivre, grâce à la bienveillance de nos maîtres et à l'obligeance de nos collègues, à isoler une nouvelle souche à partir du sang, du L. C. R. ou de l'urine des malades. Nous avons ainsi pu étudier 9 cas qui se sont comportés comme des méningites lymphocytaires autonomes (malades du service de notre maître le professeur agrégé Et. Bernard, de M. le professeur Fiessinger, de M. le D^r Gautier, de M. le professeur agrégé De Gennes, de M. le D^r Lesné, de M. le professeur Rathery, de M. le D^r Rivet, de M. le D^r Charleux, d'Annemasse). Nous avons fait aussi porter nos recherches sur 2 cas de méningite aseptique à polynucléaires (malades de nos maîtres, le professeur Guillain et le professeur agrégé Duvoir), 3 cas d'encéphalite de l'enfance (malades de notre maître le professeur Debré, de M. le D^r Lesné, de M. le professeur Nobécourt), 1 cas de radiculo-névrite et 1 cas d'ataxie aiguë polynévritique (malades du service de notre maître le professeur Guillain), 1 cas d'hémiplégie d'origine infectieuse avec réaction méningée (malade du service de notre maître le professeur agrégé Duvoir). Nous avons pu également étudier les souris, les cobayes et les sérums des singes inoculés dans 2 cas de méningite lymphocytaire par notre maître le professeur agrégé Mollaret (malades des services de M. le D^r Cain et de M. le D^r Pagniez). Enfin, nous avons suivi plusieurs cas dont l'étiologie s'est éclairée au cours de l'évolution et qui servent de contrôle à nos inoculations : 4 cas de méningite tuberculeuse (malades de M. le professeur Debré, de M. le professeur Guillain, de M. le D^r Milhit); 2 cas de méningite spirochétosique (professeur Rathery, professeur agrégé Troisier); 1 cas d'abcès du cerveau

(professeur Rathery), 1 cas de réaction méningée d'origine otitique (D^r Lesné).

De très nombreux animaux ont été inoculés au cours de cette étude parmi lesquels 7 singes ; chez aucun des malades cependant nous n'avons pu isoler valablement un agent pathogène. Il n'existe pas encore de souche de virus d'Armstrong trouvée à Paris à partir d'un cas humain.

Plusieurs raisons nous paraissent expliquer ces insuccès : d'abord la rareté des méningites lymphocytaires en clinique, les mauvaises conditions expérimentales où nous nous sommes parfois trouvés, les prélèvements ayant été effectués à la fin de la période aiguë, souvent très courte, de l'affection. Mais il nous paraît également évident que les résultats négatifs de nos recherches, dans la plupart de nos cas, correctement étudiés, inoculés au lit du malade, tiennent à la diversité étiologique du syndrome actuellement décrit comme méningite lymphocytaire curable ; nous reviendrons sur ce point. Signalons seulement que Rivers et Scott ont également échoué dans la recherche du virus d'Armstrong, dans le L. C. R. de 7 sujets atteints de méningite lymphocytaire curable et chez 3 malades présentant des réactions méningées d'étiologie indéterminée.

Si nous n'avons pu encore isoler avec certitude une souche humaine de virus d'Armstrong, il ne s'ensuit pas que nos inoculations aient été totalement négatives. Nous apportons en effet une observation de méningite lymphocytaire, concernant un malade du D^r Lesné, où le rôle du virus d'Armstrong paraît extrêmement vraisemblable. On verra dans le protocole ci-dessous que, sur 24 souris inoculées avec le sang et le L. C. R., 3 meurent ou sont sacrifiées sans lésions histologiques ; 3 sont sacrifiées avec une réaction méningée ; les 18 survivantes sont éprouvées le 27^e jour avec une émulsion virulente ; 14 d'entre elles résistent ; sacrifiées après 20 jours elles ne présentent que des lésions méningées nulles ou discrètes. Bien que les passages n'aient pu être régulièrement obtenus à partir du cerveau des animaux sacrifiés, la proportion considérable de souris immunisées plaide en faveur de l'existence d'un virus chorio-méningitique dans le matériel pathologique. L'observation de

ce cas, que nous devons à l'extrême obligeance du D^r Lesné de pouvoir rapporter plus loin, pourrait ainsi être considérée comme la 1^{re} observation française de méningite lymphocytaire à virus d'Armstrong.

Observation H. F. — Du sang et du liquide céphalo-rachidien prélevés le 30 avril, sont inoculés le jour même à 24 souris et à 2 singes avec la technique suivante :

— 6 souris (249-254) reçoivent du liquide céphalo-rachidien pur. Aucune ne paraît malade les jours suivants.

La souris 249 est sacrifiée le 17^e jour ; l'examen histologique du cerveau est négatif.

Les 5 autres sont éprouvées le 27^e jour avec une souche virulente. La souris 250 meurt le 8^e jour après l'inoculation d'épreuve ; les 4 autres survivent ; sacrifiées après 20 jours, 2 ne montrent pas de lésions histologiques et les 2 autres des lésions discrètes.

— 6 souris (255-260) reçoivent un mélange de liquide céphalo-rachidien et d'amidon. Aucune ne paraît malade les jours suivants.

5 d'entre elles (256-260) sont éprouvées le 27^e jour ; la souris 256 meurt le 8^e jour après l'inoculation d'épreuve ; les 4 autres survivent ; sacrifiées le 21^e jour elles présentent des lésions nulles, faibles ou d'intensité moyenne.

La souris 255 est sacrifiée le 17^e jour ; l'examen histologique montre une infiltration des septums et un nodule infectieux de la base. Une émulsion cérébrale de la souris 255 est inoculée à 3 souris (425-427) :

426 et 427 ne montrent pas de symptômes ; éprouvées le 18^e jour elles meurent respectivement 4 et 8 jours après l'inoculation d'épreuve, l'une d'elles présentant des lésions typiques et intenses.

425 est sacrifiée le 18^e jour, elle présente une légère méningite de la base et une infiltration des septums au voisinage des plexus choroïdes. Une émulsion cérébrale de la souris 425 est inoculée à 3 souris (809-811) :

809 meurt le 7^e jour ; pas de lésion.

810 meurt le 9^e jour ; on trouve une grosse infiltration méningée de la base mais la culture du cerveau étant positive les passages sont impossibles.

811 est sacrifiée le 9^e jour ; pas de lésion.

— 6 souris (261-266) reçoivent du sérum sanguin contenant quelques hématies : aucune ne paraît malade les jours suivants.

La souris 261 est sacrifiée le 17^e jour ; pas de lésions.

Les 5 autres sont éprouvées le 27^e jour ; la souris 262 meurt le 9^e jour après l'inoculation d'épreuve avec des lésions typiques ; la souris 263

meurt le 13^e jour ; les 3 autres survivent ; sacrifiées le 21^e jour elles présentent des lésions nulles ou discrètes.

— 6 souris (267-272) reçoivent une émulsion du caillot sanguin broyé.

La souris 267 meurt le 12^e jour ; l'examen histologique ne montre aucune lésion, et la culture du cerveau positive interdit tout passage.

La souris 268 est sacrifiée sans symptômes le 17^e jour ; il existe une infiltration légère des septums. Une émulsion cérébrale de la souris 268 est inoculée à 3 souris (428-430) : 428 est sacrifiée sans symptômes le 18^e jour ; pas de lésion. 429 et 430 sont éprouvées le même jour avec une émulsion virulente ; l'une meurt aussitôt, l'autre meurt le 8^e jour avec des lésions typiques.

La souris 269 meurt le 23^e jour, elle présente une infiltration des septums. Une émulsion cérébrale de la souris 269 est inoculée à 3 souris (474-476).

475 et 476 ne sont pas malades ; éprouvées le 21^e jour elles meurent respectivement le 5^e et 8^e jour après l'inoculation d'épreuve.

474 meurt le 8^e jour ; à l'examen histologique pas de méningite, mais des foyers d'encéphalite avec infiltration périépendymaire et une congestion des plexus choroïdes sans infiltration. Une émulsion cérébrale de la souris 474, pure ou additionnée d'amidon, est inoculée à 8 souris (527-534) ; aucune ne paraîtra malade. Sacrifiées 22 ou 36 jours après, 6 n'auront pas de lésion histologique et 2 présenteront une atteinte méningée douteuse ou discrète.

Les souris 270, 271, 272 sont éprouvées le 27^e jour ; toutes résistent et, sacrifiées le 21^e jour, présentent des lésions nulles, douteuses ou légères.

— 2 singes ont été également inoculés ; il s'agit malheureusement de cynomolgus, que nous avons vu être relativement peu sensibles à l'action du virus chorio-méningitique.

Le cynomolgus 065 est inoculé le 30 avril par voie intracérébrale avec 0 cm³ 75 de L. C. R. prélevé le jour même. L'animal n'est pas malade ; la température ne s'élève pas au-dessus de la normale pendant les 3 semaines où elle est prise. Le singe meurt le 19 juillet, plus de 2 mois 1/2 après l'inoculation.

A l'examen histologique : aucune lésion du cerveau, de la moelle, du foie, de la rate, du rein ni de la surrénale.

Le cynomolgus 066 est inoculé le 1^{er} mai par voie intracérébrale avec 1 centimètre cube d'une émulsion du caillot broyé, conservé en glacière depuis la veille. L'animal n'est pas malade ; la température reste à la normale pendant 3 semaines. L'animal n'est pas sacrifié.

Dans deux ou trois autres cas nous avons cru arriver à un résultat positif mais l'ensemble des constatations n'a jamais été assez concluant pour que nous puissions en apporter ici les protocoles. Signalons spécialement que, dans deux cas de méningite aseptique à polynucléaires, l'inoculation de l'urine à la souris s'est montrée négative, alors que des cobayes ont présenté une réaction fébrile, et que le passage de leur sang à la souris a entraîné chez cet animal une réaction méningée histologiquement nette. Nous avons actuellement l'impression que, à condition d'effectuer les prélèvements dans des conditions techniquement satisfaisantes, l'isolement de nouvelles souches de virus doit être bientôt réalisé.

Nous ne rapporterons pas ici le détail de nos inoculations négatives, quelque intérêt qu'elles puissent présenter comme contribution à l'étude générale de la méningite lymphocytaire.

II. — RECHERCHES SÉROLOGIQUES

En dehors des résultats des inoculations directes, une autre preuve décisive du rôle du virus chorio-méningitique en pathologie humaine est fournie par les recherches sérologiques.

Armstrong et Wooley, ayant constaté l'existence de propriétés neutralisantes dans le sang des singes guéris de la maladie expérimentale, ont examiné le sérum de 166 sujets normaux ou atteints d'affections variées du système nerveux ; parmi ces 166 sérums, il y en eut 155 dans lesquels on ne trouva pas d'anticorps ; 8 avaient un pouvoir protecteur douteux, et 3, lors de tests répétés, montrèrent un pouvoir protecteur égal à celui des sérums de singes immunisés expérimentalement. De ces trois sérums, deux appartenaient à des sujets ayant présenté un syndrome méningé ; le dernier concernait un garçon de laboratoire, sans antécédents pathologiques nets, mais qui maniait des singes infectés. Armstrong et Dickens rapportent aussi avoir trouvé des propriétés neutralisantes dans le sérum de 4 sujets guéris de méningite lymphocytaire. Dans l'un de ces cas le sérum prélevé le 10^e jour de la maladie s'était montré

dépourvu d'action; deux mois plus tard il protégeait les animaux inoculés avec le virus d'Armstrong.

Rivers et Scott trouvent des immunisines dans le sérum de leurs malades après guérison, mais ne peuvent en mettre en évidence dans le sérum de sujets normaux, de 17 malades guéris de méningite lymphocytaire, et de 5 sujets convalescents de réactions méningées d'origine indéterminée.

Traub décèle des anticorps chez deux garçons de son laboratoire sans histoire pathologique; chez l'un d'eux on assiste à l'augmentation graduelle du pouvoir neutralisant, à trois épreuves successives faites en mars, juillet et septembre 1935.

Findlay constate le pouvoir protecteur du sérum de ses malades ainsi que du sérum d'un sujet guéri de méningite lymphocytaire; l'associé d'un de ses malades présentait aussi des anticorps en l'absence de tout antécédent neurologique; les sérums de sujets normaux et ceux de 18 personnes ayant des antécédents de méningite lymphocytaire se sont montrés dépourvus d'anticorps.

Il résulte de ces recherches, portant sur un nombre déjà élevé de cas, que les sérums humains normaux ne contiennent pas d'immunisines vis-à-vis du virus d'Armstrong, mais qu'on peut en trouver chez les sujets ayant présenté des méningites lymphocytaires, ayant manié des animaux infectés, ou ayant été en contact avec les malades.

La recherche des immunisines dans le sérum présente, sur l'isolement direct de l'agent pathogène à partir des humeurs, des avantages évidents. Elle peut être pratiquée longtemps après la période aiguë de l'affection (4 ans dans 2 observations d'Armstrong et Wooley); le matériel est relativement facile à obtenir; les causes d'erreur sont réduites au minimum si l'on emploie un nombre suffisant de témoins et si l'on dispose d'un élevage connu et surveillé. Enfin, cette méthode permet une large étude de la distribution et des limites réelles de l'affection.

Nous avons donc recueilli de nombreux sérums provenant de sujets normaux et de malades. Disposant du vaste champ d'étude de la Clinique Neurologique de la Salpêtrière, nous avons

d'abord éprouvé le sérum de sujets atteints des affections les plus variées, sans tenir compte de la réaction cellulaire du liquide céphalo-rachidien : maladie de Parkinson (4 cas), affections comitiales (4 cas), hémiplégie d'allure infectieuse (2 cas), polioencéphalite (2 cas), syndromes cérébelleux d'origine indéterminée (3 cas), sclérose en plaques (4 cas), myélites non spécifiques (2 cas), poliomyélite antérieure chronique (1 cas), sclérose latérale amyotrophique (3 cas), arachnoidite (1 cas), hémorragies méningées des sujets jeunes non hypertendus (2 cas), polynévrites et radiculo-névrites (2 cas), paralysies faciales (2 cas). Tous nous ont donné des résultats négatifs.

Nous avons, d'autre part, recherché dans les registres du laboratoire de la Clinique toutes les réactions méningées importantes observées depuis 1930, en dehors des cas de syphilis nerveuse, de sclérose en plaques, de tumeur cérébrale ou médullaire, ou de méningite à germe figuré. Nous avons convoqué 27 sujets atteints d'affections diverses dont plusieurs méningites lymphocytaires. 14 ont répondu à notre appel.

Enfin, grâce à l'obligeance de nos maîtres, le professeur Debré, les professeurs agrégé Et. Bernard et Mollaret, le Dr J. Marie ainsi qu'à celle de M. le professeur Binet, de M. le professeur Rathery, de MM. Cain, Huber, Lesné, Pagniez, à qui nous exprimons notre vive gratitude, nous avons été en possession d'une quinzaine de sérums de sujets ayant présenté à des dates plus ou moins rapprochées des méningites lymphocytaires.

En dehors de ceux qui ont été rapportés par MM. Lesné et Boquien au Congrès de Médecine d'octobre 1936, les résultats de cette étude ont été dans l'ensemble décevants. Nous n'en publierons pas ici les longs protocoles. La technique utilisée a été dans tous les cas l'inoculation intracérébrale à la souris d'un mélange à parties égales, ou en proportions variées, de sérum et de dilutions progressives du virus, après séjour d'une demi-heure à la température du laboratoire, et de 24 heures à la glacière. Cette technique par inoculation intracérébrale nous paraît à l'heure actuelle trop sévère ; elle nécessite des

quantités considérables d'anticorps pour être probante ; elle ne donne pas constamment des résultats positifs même avec les sérums de singe inoculés expérimentalement. On comprendra, d'autre part, les lenteurs et les difficultés auxquelles nous nous sommes heurtés, si l'on songe qu'une épreuve de neutralisation portant seulement sur 5 sérums pathologiques, avec 5 sérums témoins, et 4 dilutions du virus, nécessite l'inoculation, la surveillance et l'examen histologique de 120 souris. Nous reprenons actuellement l'étude de la réaction de neutralisation chez le cobaye ; l'étude n'en est malheureusement qu'ébauchée.

TABLEAU CLINIQUE DE LA MALADIE D'ARMSTRONG

L'étude des observations actuellement identifiées, va nous permettre d'esquisser une première description clinique de la maladie d'Armstrong. Il ne fait pas de doute pour nous que de multiples aspects doivent bientôt s'ajouter à ceux que nous connaissons aujourd'hui. Le tropisme méningé du virus, pour être réel, n'est ni obligatoire ni exclusif, et la réaction du liquide céphalo-rachidien qui semble actuellement si caractéristique, ne traduit sans doute qu'une manifestation épisodique d'une infection bien plus générale. Un immense champ d'investigation s'ouvre pour la recherche du virus d'Armstrong, dans les infections nerveuses, mais aussi, et peut-être plus encore, dans les affections pulmonaires, pleurales, hépatiques, rénales, endocriniennes... Ce champ nul n'a jusqu'ici entrepris de le défricher; il ne nous est encore pas permis même de soupçonner la dissémination réelle de l'affection.

La maladie d'Armstrong a jusqu'à présent été observée surtout chez des sujets jeunes, mais les cas s'échelonnent déjà depuis 5 ans 1/2 jusqu'à 46 ans, avec une prédominance autour de 30 ans (5 cas sur 11 de 28 à 33 ans). Il n'est pas possible à l'heure actuelle de préciser si un sexe est particulièrement touché; nos observations ne comportent toutefois que 4 femmes contre 12 hommes.

L'influence saisonnière ne saurait se déduire des 12 observations où la date de l'infection est signalée; notons tout de même qu'elles semblent indiquer une double recrudescence verno-automnale : 5 cas entre mars et mai, 7 entre septembre et décembre.

La distribution géographique semble extrêmement large et nous ne connaissons encore que des cas isolés sur de vastes

territoires. Aux États-Unis ils sont éparpillés en Californie, au Maryland, en Colombie, en Illinois, Ohio et Virginie; on en a retrouvé à Londres, à Tunis, et nous avons cru pouvoir rapporter une observation parisienne. Une telle dissémination cadre mal avec l'hypothèse d'une contagion interhumaine; elle laisse plus facilement supposer une contamination accidentelle au contact d'un animal porteur de virus; cette notion se retrouve dans plusieurs observations qui concernent soit des travailleurs ou des garçons de laboratoire, soit un sujet habitant une vieille maison infestée de rats et de souris.

Le début de l'infection est parfois brusque, parfois progressif; mais dans la majorité des cas (9 fois sur 12), il a été précédé de signes infectieux: rhume, refroidissement, état fébrile plus ou moins prolongé. Ces prodromes peuvent être survenus quelques jours avant le début réel; parfois ils remontent à 2 ou 5 semaines; dans un des cas de Findlay, l'affection se manifeste après une longue période de fièvre continue, pseudo-typhique. Parfois, comme dans les observations de Rivers et Scott, il y a un véritable début en deux temps, avec une rémission passagère des symptômes.

Une fois installée, la maladie se présente avec des signes quelque peu variables. Nous bornant aux cas bien identifiés, nous lui décrirons trois grands aspects cliniques:

Les formes à type de méningite lymphocytaire;

Les formes encéphalo-myélitiques avec réaction méningée;

Les formes grippales et inapparentes.

I. — FORMES A TYPE DE MÉNINGITE LYMPHOCYTAIRE

Elles ont été les premières entrevues, les plus étudiées et représentent 10 de nos observations, auxquelles nous joindrons le cas de P. Mollaret, que nous avons relaté plus haut et notre observation expérimentale (B. A.).

Les signes fonctionnels sont ceux de toute réaction méningée.

La céphalée est constante et en général fort pénible ; elle n'a pas de caractères spéciaux ; dans quelques cas elle a pu précéder le début des signes généraux. Les vomissements ou les nausées sont également notés dans toutes les observations ; ils se montrent en général dès le début ; ils peuvent survenir facilement en fusée, mais ils sont souvent pénibles ; dans un cas il y eut une petite hématomèse (W. E.). La constipation est signalée dans un tiers des cas.

Les signes physiques sont également classiques ; la raideur de la nuque ne manque pratiquement jamais, elle est tantôt extrêmement marquée, tantôt légère malgré une réaction cytologique intense ; le signe de Kernig l'accompagne ; dans un cas il était unilatéral ; le signe de Brudzinski est signalé. Il n'existe aucune paralysie des membres. Les réflexes tendineux peuvent être exagérés ou normaux ; dans l'observation de W. E., on note l'abolition du réflexe tricipital d'un côté, la disparition des rotuliens, qui sont trouvés à nouveau au bout de quatre jours ; dans l'observation du D^r Collis, on mentionne la faiblesse du rotulien et l'absence des réflexes des membres supérieurs ; rappelons encore l'abolition généralisée des réflexes dans le cas de Mollaret. Les réflexes cutanés peuvent également être perturbés ; les cutanés abdominaux sont trouvés une fois abolis et une fois douteux (M. T. et R. E. S.) ; un signe de Babinski unilatéral est constaté une fois (Collis) et une extension plantaire bilatérale transitoire est discutée une autre fois (W. E.). Des signes cérébelleux n'ont jamais été rencontrés.

L'examen de la sensibilité est négatif (hyperesthésie, zone d'anesthésie à la piqure dans le cas R. E. S.). L'examen des paires crâniennes ne montre rien ; une faiblesse de la convergence est cependant précisée chez W. E. Les signes oculaires se réduisent à de la photophobie qui n'est signalée que deux fois, à de l'hippus pupillaire (R. E. S.) ; l'examen du fond d'œil peut être normal mais montre souvent un certain degré de flou de la papille (5 cas) ou de la dilatation veineuse (Mollaret). Le psychisme reste normal bien qu'on puisse observer de l'obnubilation ; le délire a été noté (Collis) ; la somnolence se retrouve dans 4 observations ; dans celle de Mollaret, il

est fait mention de deux crises convulsives et d'un état semi-comateux entrecoupé d'accès d'agitation avec confusion mentale.

Les signes généraux sont habituellement modérés; la fièvre peut atteindre 39 ou 40°; le pouls est régulier et rarement dissocié avec la température. R. E. S. présentait quelques taches congestives sur le voile; dans le cas III d'Armstrong et Dickens, on trouve une légère angine et une poussée d'herpès récente.

L'examen du sang ne montre qu'une leucocytose discrète, restant le plus souvent aux environs de 8.000 éléments, mais pouvant varier de 6.600 à 15.800. Dans le cas de Mollaret elle atteignait 21.600 cellules. La formule sanguine montre parfois une certaine polynucléose (4 fois sur 10), d'autres fois des taux de polynucléaires normaux ou bas : 55 p. 100 dans le cas de W. E. Il n'y a aucun parallélisme entre la formule du sang et celle du liquide céphalo-rachidien.

L'étude du liquide céphalo-rachidien reste l'élément le plus important de l'affection.

L'aspect du liquide est le plus souvent clair, mais assez souvent (4 fois sur 12) il existe une légère opalescence qui disparaît aux ponctions suivantes. Une seule fois on note un reflet verdâtre, mais c'est 8 jours après une ponction qui avait ramené un liquide rosé. La tension rachidienne a paru plusieurs fois augmentée; cependant dans les observations où elle a été mesurée elle n'est jamais très élevée, variant entre 10 et 30 centimètres d'eau (18 mm. Hg. avec 3.200 cellules, 4 mm. Hg. avec 2.900 cellules, 15 mm. Hg. avec 1.520 cellules, 15 à 17 mm. avec 1.100 cellules, etc...). Elle atteint 70 centimètres d'eau en position couchée dans le cas de Mollaret. L'absence de coagulum fibrineux dans le liquide est habituelle mais non constante (cas R. E. S.).

C'est l'examen cytologique qui donne le renseignement capital : une hypercytose considérable qui a dépassé 1.200 éléments dans 5 observations sur 10 de méningites spontanées. L'intensité vraiment inusitée de la réaction méningée paraît ainsi un peu spéciale à la maladie d'Armstrong; cependant,

dans le cas M. T., il n'y avait que 62 éléments et on n'en trouvait que 200 au plus chez H. F. Les résultats de la ponction sont d'ailleurs variables suivant le jour de la maladie où elle est effectuée. Si la rachicentèse est précoce, on peut assister à la progression du nombre des éléments qui passent de 42 à 200 chez H. F., de 590 à 3.200 dans le cas I et de 209 à 409 dans cas IV d'Armstrong et Dickens. La diminution du taux des cellules est constante et rapide; en une semaine, il passe de 409 à 22 par millimètre cube dans le cas précédent. Les réactions les plus intenses sont habituellement aussi les plus longues à s'éteindre; dans aucun de nos cas la dernière ponction lombaire, même 56 jours après le début, n'a montré un liquide complètement normal.

La réaction méningée est essentiellement de type lymphocytaire; il est probable que la définition du lymphocyte admise par les auteurs est un peu large, et que des cellules histiocytaires sont aussi comprises sous ce nom; c'est ainsi que dans le cas R. E. S. les pourcentages de grands mononucléaires ont été de 18, 33, et 4 p. 100, par rapport aux lymphocytes à trois examens successifs; cependant, la mention des grands mononucléaires est rarement faite. Par contre, on observe souvent une certaine proportion de polynucléaires atteignant même parfois 20 p. 100 (cas IV) ou 52 p. 100 (cas M. T.). Il est intéressant de faire observer que la relation entre la précocité de la ponction lombaire et la présence de polynucléaires n'est pas constante, ces éléments peuvent manquer, même dans les cas examinés au début, et persister d'autres fois jusqu'à la fin de l'évolution.

L'examen chimique du liquide céphalo-rachidien ne montre pas de perturbation très importante ni très caractéristique. L'albuminose peut être modérée (0,30), moyenne (0,60) ou plus importante (1 gr.); elle n'est nullement proportionnelle à l'intensité de la réaction cellulaire. Les réactions des globulines sont presque constamment positives. Le glucose peut être diminué (0,38) ou augmenté (0,98); il reste le plus souvent à un taux normal; le chiffre des chlorures est remarquablement fixe.

Quant aux réactions colloïdales, elles sont considérablement perturbées et souvent en sens variés :

Or colloïdal. — Cas W. E. : 5554342100 le 43^e jour (liq. xanto-chromique);

Cas R. E. S. : 1233321000 le 19^e jour;

1221000000 le 30^e jour;

0122100000 le 41^e jour.

Cas II (Armstrong et Dickens) : 0011221100;

Cas III (Armstrong et Dickens) : 0011211000;

Cas IV (Armstrong et Dickens) : 0003222210 le 3^e jour; 0000000000 le 21^e jour.

Benjoin colloïdal. — Darré et Mollaret : 1110022222100000 le 1^{er} jour; 1100022222100000 le 3^e jour.

Cas expérimental B. A. : 1110022222000000.

Les réactions de la syphilis ont toujours été négatives.

La durée de l'évolution varie entre une et six semaines, mais la période aiguë est toujours brève, élément qui nous paraît expliquer pour une part la rareté des inoculations positives. La guérison est toujours complète et sans séquelles; dans le cas de R. E. S. on nota un tremblement intentionnel qui dura 3 mois, mais finit par disparaître.

Telle est la description qu'on peut donner aujourd'hui de la forme méningée de la maladie d'Armstrong. Elle s'apparente étroitement à celle de l'affection actuellement connue sous le nom de méningite lymphocytaire bénigne. Doit-on identifier ces deux ordres de faits? Le virus nouveau serait-il l'agent étiologique de ces cas jusqu'ici mystérieux? C'est ce qu'il importe d'examiner.

Maladie d'Armstrong et méningites lymphocytaires.

Les réactions méningées aiguës avec lymphocytose ont fait l'objet au XXIV^e Congrès français de Médecine (Paris, 1936) de rapports remarquables, dus à M. le professeur Roch, à MM. E. Lesné et Y. Boquien, et à R. Cruchet, et qui nous dispenseront d'en retracer l'histoire.

Elles se présentent comme des infections à début brusque, à évolution fébrile assez courte, caractérisées par un syndrome

méningé plus ou moins intense, à peu près isolé : on peut cependant trouver parfois une paralysie oculaire. L'état général reste bon, le malade est présent et ne montre ni l'hostilité ni les troubles du pouls et de la respiration observés dans la méningite tuberculeuse. Le liquide céphalo-rachidien présente une lymphocytose importante (200 à 500 éléments), parfois énorme (plus de 5.000), quelquefois plus discrète (50 à 100); on observe parfois, au début, une forte proportion de polynucléaires non altérés. L'albuminose reste faible; la chimie du liquide ne diffère pas de la normale. La ponction lombaire a souvent une action sédative nette; la guérison est rapide et sans séquelles.

Ces caractéristiques générales se retrouvent dans la plupart des observations; elles ont paru suffisamment constantes et originales pour que beaucoup d'auteurs y voient aujourd'hui l'expression d'une véritable maladie, dont les multiples dénominations (méningite lymphocytaire bénigne, méningite séreuse curable, méningite aseptique aiguë, méningite aiguë bénigne) recouvrent la spécificité réelle. Cette maladie serait évidemment due à un agent infectieux propre; c'est ainsi que l'entend aussi Armstrong, qui pense avoir découvert, dans son virus, la cause tant cherchée d'une affection autonome.

Nul ne méconnaît cependant que des symptômes tels que nous les avons décrits puissent relever de facteurs les plus dissemblables : irritation méningée directe; traumatismes crâniens; insolation; agents toxiques ou auto-toxiques multiples; réactions anaphylactiques; maladies du système nerveux comme la poliomyélite; inflammations localisées telles qu'une otite ou une rhino-pharyngite; infections générales de toute nature, qu'elles soient bactériennes comme la pneumonie ou l'érysipèle, spirochéliennes comme la syphilis ou la maladie de Costas-Troisier, ou d'origine inconnue et peut-être dues à des virus filtrants comme la grippe, le zona ou les oreillons. Il n'est pas jusqu'aux formes atténuées de certaines méningites à germes figurés qui ne puissent évoluer selon le type que nous venons d'envisager : le professeur Lemierre a signalé le fait pour le méningocoque, et trop d'observations s'accumulent pour qu'on soit en droit de douter que le bacille de Koch lui-même puisse

être aussi incriminé. Le professeur Roch, dans le rapport que nous citons plus haut, ne groupe pas moins de 21 causes ou groupe de causes susceptibles d'entraîner une telle symptomatologie méningée, et la liste n'en est pas close.

Or, l'originalité clinique qui caractériserait l'affection autonome nous paraît fort contestable. Nous ne trouvons qu'une seule différence entre ces réactions méningées secondaires et la méningite lymphocytaire « maladie » : c'est la dominance d'une note étiologique dans le concert morbide. Si l'accent étiologique reste discret, la discrimination entre les deux ordres de faits devient impossible. Cela est si vrai, que les meilleurs cliniciens se sont appuyés, pour démontrer l'homogénéité de l'affection et affirmer son autonomie, sur un ensemble d'observations dont nous savons aujourd'hui qu'un certain nombre appartient à la spirochétose méningée.

Ce qui donne au tableau clinique de la méningite lymphocytaire son apparente unité, c'est qu'il traduit, à l'exclusion de tout signe original, de tout symptôme étiologique, un des modes de réaction les plus fréquents des enveloppes nerveuses. La méninge ne dispose que d'un petit nombre de réponses, aux agressions infectieuses ou toxiques, comme aux perturbations hydrodynamiques : la sécrétion liquidienne, l'exsudation albumineuse, la diapédèse cellulaire. Leurs réactions sur le parenchyme sous-jacent expliquent toutes les modalités cliniques de l'affection. L'homogénéité de la méningite lymphocytaire n'est pas clinique mais physio-pathologique.

Il nous paraît donc assez gratuit de supposer une seule cause à l'origine de tous les cas restés mystérieux, et d'admettre une affection à déterminisme purement méningé, d'évolution toujours bénigne et sans symptômes propres. La maladie d'Armstrong est sans doute responsable d'un certain nombre de réactions méningées, mais sa découverte continue le démembrement de ce cadre plutôt qu'elle n'en établit l'unité. Rappelons que nos inoculations sont restées négatives dans 9 cas de méningite lymphocytaire et nos recherches sérologiques dans 17 cas ; Rivers et Scott n'ont obtenu que des résultats négatifs sur 10 cas inoculés et 22 sérums examinés ; Findlay et Stern

n'ont pas trouvé d'anticorps dans le sérum de 18 sujets guéris de l'affection. D'ailleurs le méningotropisme du virus est surtout net après inoculation intracérébrale; expérimentant par d'autres voies Armstrong aurait peut-être été conduit à étudier le rôle de son virus dans les affections pulmonaires, ou hépatiques, ou grippales, et cette recherche mérite d'être entreprise. Nous allons envisager rapidement les autres aspects déjà connus de la maladie d'Armstrong.

II. — FORMES MYÉLITIQUE ET ENCÉPHALO-MYÉLITIQUE

Nous croyons devoir isoler sous ce nom les deux observations de Findlay, Alcock et Stern, dont la symptomatologie a été très différente de celle d'une méningite lymphocytaire.

Dans les deux cas, le début s'est fait par un épisode infectieux, bref dans le cas B. C., prolongé 19 jours dans le cas A. W. Aucun des deux malades n'a montré de signes méningés; l'un et l'autre ont présenté des fourmillements ou des douleurs des membres, des troubles sphinctériens, des troubles parétiques importants des membres inférieurs et des muscles du tronc, avec impossibilité de s'asseoir. Chez B. C. on notait en plus une atteinte nette des membres supérieurs et tous les réflexes tendineux étaient abolis; A. W. n'avait plus de réflexes cutanés abdominaux. Dans les deux cas, on trouvait un Babinski bilatéral et des troubles sensitifs objectifs marqués, à tous les modes, dans les segments paralysés. B. C. avait en plus un ptosis gauche et une paralysie faciale périphérique droite; A. W. présentait un état de confusion mentale. La réaction méningée atteignit 63 éléments chez l'un, 330 chez l'autre. La force musculaire revint progressivement mais l'un des malades conserve une paralysie des membres inférieurs, et l'autre une paralysie faciale avec réaction de dégénérescence totale.

L'identification de ces deux cas comme maladie d'Armstrong laisse entrevoir que de nombreuses affections neurologiques, d'allure infectieuse, perdront leur caractère mystérieux pour

venir bientôt s'intégrer dans le cadre que nous étudions. Il importe dès à présent de continuer dans cette voie les recherches étiologiques.

III. — FORMES GRIPPALES ET INAPPARENTES

Nous avons insisté, au cours de notre exposé expérimental, sur la tendance si curieuse de la maladie d'Armstrong à évoluer sous une forme inapparente. Chez la souris même, qui réagit de façon si typique à des doses infimes de dilution étendue inoculée dans le cerveau (0 cm³ 02 d'une émulsion au 10⁻⁴ par exemple), des quantités énormes de virus injectées sous la peau (1 centimètre cube d'une émulsion au 1/4) soit une dose 125 000 fois plus forte) provoquent une maladie certaine, avec virus dans le sang, mais sans symptômes extérieurs. C'est sous cette forme aussi que nous apparaît la maladie spontanée de la souris et tous les animaux réceptifs peuvent se comporter de même.

On est donc conduit à soupçonner chez l'homme de nombreuses infections qui passent complètement inaperçues. La preuve en a été fournie par Armstrong et Wooley, par Traub, par Findlay, Alcock et Stern, qui ont trouvé des anticorps, chez des sujets en contact avec les animaux infectés ou les malades, mais dépourvus de tout antécédent pathologique; bien mieux, Traub a pu observer l'apparition graduelle des immunisines dans le sérum d'un de ses employés, en l'absence de tout signe morbide.

Nos inoculations chez l'homme ont montré que le virus injecté sous la peau peut n'entraîner, mise à part la réaction fébrile, qu'une symptomatologie à peu près nulle. Sans vouloir identifier les maladies naturelles aux affections expérimentales il est cependant permis de penser que, si le virus d'Armstrong existe chez l'homme, c'est souvent sous une forme peu expressive; on doit admettre qu'il a sa place dans le vaste *caput mortuum* des affections grippales. Ne faudrait-il pas l'incriminer dans ces gripes avec réaction méningée qui surviennent tantôt par cas sporadiques, tantôt par larges épidémies?

OBSERVATIONS CLINIQUES

Nous donnons ci-dessous les observations actuellement connues de maladie d'Armstrong en les divisant en deux groupes, suivant que la preuve de l'affection a été donnée par l'inoculation directe des humeurs aux animaux, ou par les recherches sérologiques. Nous y joignons l'observation inédite de H. F., appartenant au D^r Lesné qui a bien voulu nous la confier, et dont nous avons déjà rapporté les protocoles expérimentaux.

1. — MALADIE D'ARMSTRONG A FORME DE MÉNINGITE LYMPHOCYTAIRE

A. — OBSERVATIONS COMPORTANT DES INOCULATIONS POSITIVES

Scott et Rivers : Observation W. E. (n^o 82.075 du N. Y. Hosp.). — Homme blanc, 31 ans, admis le 22 décembre 1934 au New York Hospital. Il était employé comme peintre à l'Institut Rockefeller et avait travaillé à différents moments dans la plupart des laboratoires.

Il se sentait bien jusqu'à 8 jours avant son admission lorsqu'il ressentit un malaise et un endolorissement généralisé; son jeune fils de 3 ans présenta les mêmes symptômes en même temps, mais guérit rapidement sans atteinte apparente du système nerveux central. Le malade garda le lit le lendemain du début de son affection et retourna ensuite travailler, malgré une sensation persistante de fatigue et d'endolorissement musculaire. L'état resta stationnaire les 3 jours suivants; à ce moment le sujet présenta un violent mal de tête à type de constriction et une douleur épigastrique avec perte de l'appétit. Les essais d'alimentation, même s'il s'agissait d'un jus d'orange, provoquaient le vomissement qui cependant n'était pas en fusée. Le

liquide vomi était brun et contient une fois une petite quantité de sang rutilant. Le jour de l'entrée, 8 jours après les premiers symptômes et 3 jours après le début du violent mal de tête, le malade devint somnolent. Le médecin qui l'examina lui trouva une nuque raide, un signe de Kernig, une température à 102° F. Un diagnostic d'attente d'encéphalite post-grippale fut posé et le malade adressé au New York Hospital.

Examen physique. — A l'entrée la température rectale était de 104° F., le pouls à 110, la respiration à 34, la tension artérielle 10-8. Le malade était dans un état de demi-torpeur, mais on pouvait le réveiller suffisamment pour qu'il répondit aux questions; il geignait par intervalles et gardait ses yeux fortement fermés; il avait tendance à reposer sur son côté droit, les cuisses fléchies sur l'abdomen, position que les membres inférieurs gardaient même en décubitus dorsal; pas d'herpès cutané et à part les lèvres sèches et croûteuses le reste de l'examen général est négatif.

Examen neurologique. — Psychisme normal malgré la somnolence; un peu de confusion dans le temps mais calcul simple possible. Photophobie et un peu de faiblesse de convergence; autres paires crâniennes normales; psa de modifications du fond d'œil. Une certaine raideur de la nuque mais pas très accusée, pas de Kernig. Force musculaire, sensibilité, sens des attitudes normaux. Réflexes bicipitaux de vivacité moyenne, tricipital existe à droite mais n'est pas obtenu à gauche; rotuliens et achilléens de vivacité moyenne. Réflexes plantaires, abdominaux et crémastériens conservés et normaux.

Évolution. — La P. L. pratiquée à l'entrée montre un liquide un peu trouble, de pression augmentée, avec 1.700 cellules par millimètre cube, pour la plupart des lymphocytes. Dans les 24 heures après l'entrée, les rotuliens s'abolissent et les réflexes plantaires semblent être en extension.

En 4 jours cependant les rotuliens réapparaissent, le gauche plus complètement que le droit, et les réflexes plantaires n'ont été que très transitoirement anormaux. Au cours des 4 premiers jours la P. L. fut répétée deux fois, à la suite de quoi l'état général du malade se releva rapidement. Au bout de ce temps la température était à la normale et il n'y avait plus de signes précis, sauf cependant la persistance de la raideur de la nuque à l'examen. Les premiers 16 jours l'évacuation intestinale ne pouvait être obtenue que par lavements, mais ensuite elle redevint naturelle et le resta plus tard.

Le 26 janvier le malade est autorisé à se lever.

Le 6 février on ne trouve plus que 8 cellules et des traces importantes de globuline.

Le 7 février, 53 jours après le début, l'examen neurologique est normal et le malade quitte l'hôpital. 8 mois après la reprise du travail, un examen neurologique restait négatif.

L. C. R. — Le 22 décembre, liquide trouble de pression élevée avec 1.700 éléments par millimètre cube (fort pourcentage de mononucléaires), 1 gramme d'albumine, 0 gr. 39 de sucre; cultures négatives.

Le 23 décembre, liquide trouble, pression 115 millimètres d'eau, 1.200 éléments (97 p. 100 de mononucléaires).

Le 24 décembre, liquide clair, pression 150-170 millimètres d'eau, 1.100 éléments (95 p. 100 de mononucléaires), r. de Nonne Apelt +. Un cobaye est inoculé; il est trouvé mort 16 jours plus tard avec une congestion pulmonaire sans signes de tuberculose. La recherche du bacille de Koch a été négative dans les 3 culots de centrifugation.

Le 31 décembre, liquide légèrement trouble, 740 éléments, 1 gramme d'albumine; sucre : 0,43 (glycémie 0,83).

Le 7 janvier 1935, liquide clair, 100 éléments.

Le 19 janvier, liquide rosé, 35 éléments.

Le 26 janvier, liquide clair (reflet jaune), 25 éléments, 0,70 d'albumine; sucre : 0,68; Lange : 5554342100, mais le liquide est xanthochromique. Wassermann : négatif.

Formule sanguine. — Le 22 décembre, hémoglobine : 100 p. 100; hématies : 5.300.000; leucocytes : 8.800. Poly. neutrophiles adultes : 40 p. 100; jeunes : 15 p. 100; éosinophiles : 1 p. 100. Lymphocytes : 35 p. 100. Monocytes : 9 p. 100.

Le 24 décembre, leucocytes : 5.700. Poly. neutro. adultes : 45 p. 100; jeunes : 12 p. 100; éosinophiles : 1 p. 100. Lymphocytes : 44 p. 100. Monocytes : 8 p. 100.

Autres examens. — Hémoculture négative le 23 décembre. Azote uréique du sang : 11 milligrammes par 100 centimètres cubes. Kline test : négatif. Glycémie : 71 milligrammes par 100 centimètres cubes, Urines : normales. Recherche des immunisines contre le virus de l'encéphalite de Saint-Louis : négative le 29 janvier.

Scott et Rivers : Cas II. — R. E. S., malade n° 9.373, Rockefeller Hospital, homme blanc, 33 ans, est admis à l'hôpital de l'Institut Rockefeller le 27 décembre 1934. Il faisait partie du personnel scientifique de l'Institut Rockefeller à Princeton (N. J.), et avait travaillé différentes affections animales à virus. Il a aussi été intimement exposé aux oreillons que ses deux enfants avaient contracté une quinzaine auparavant. Mais le malade se souvenait de façon précise d'avoir eu cette affection dans son enfance.

La maladie actuelle, qu'on crut d'abord être de la grippe, débuta 12 jours avant l'admission par de la fièvre, de la céphalée et une courbature musculaire généralisée. Le 5^e jour après le début, les symptômes avaient régressé au point qu'il put retourner au laboratoire où il travaillait. Le soir même il ressentit brusquement à nouveau une céphalée intense s'accroissant progressivement les jours

suivants et résistant à l'aspirine. Le malade restait au lit mais son sommeil était gêné par la souffrance. Il ne pouvait garder qu'une alimentation très restreinte à cause de nausées et de vomissements ; le vomissement n'était pas en fusée. Il y eut à ce moment un peu de photophobie et de douleur aux mouvements des yeux, de la fièvre qui ne fut pas exactement mesurée mais qui atteignit une fois 101°4 F. (température buccale). 5 jours après le début de sa seconde céphalée, le malade présente de la raideur, de la douleur et de la courbature des muscles du dos. Il est alors admis dans un hôpital de Princeton avec le diagnostic de grippe ou de tumeur cérébrale. 2 jours plus tard, 12 après le début de la maladie, et 7 après le début de sa seconde céphalée, il est transféré à l'hôpital du Rockefeller Institut avec un diagnostic d'atteinte d'encéphalite.

Examen physique. — A son entrée, température rectale 100°2 F., pouls 72, tension artérielle 112/78. Il paraissait légèrement déshydraté ; les muqueuses buccales étaient sèches et desquamaient, il y avait une glossite du bord antérieur de la langue. Le palais mou présentait des taches congestives et la muqueuse nasale était modérément hyperhémiee ; un peu de muco-pus dans le nez dont la cloison était déviée à gauche. En dehors du système nerveux on ne trouve aucun signe anormal.

Examen neurologique. — Psychiquement le malade était éveillé et présent. Il y avait un hippus lent des deux pupilles et un flou à la limite du champ temporal des deux pupilles avec congestion veineuse. Les autres nerfs crâniens étaient normaux. On trouvait une légère raideur de la nuque, mais le Kernig était douteux. La force musculaire et le sens de position étaient normaux, mais un examen soigneux de la sensibilité révélait une zone dans la région lombaire droite, innervée par les branches postérieures des 7° et 10° nerfs dorsaux, où l'on trouvait quelque hypoesthésie à la piqure. On notait une sensibilité à la pression des muscles extenseurs spinaux et par moments on pouvait provoquer une contraction en masse de ces muscles par la percussion de la peau du dos. Il y avait aussi de la sensibilité le long des bords des côtes et dans les muscles abdominaux du côté droit. Les réflexes tendineux étaient modérément exagérés, mais ne pouvaient être considérés comme pathologiques. Pas de Babinski ; les réflexes abdominaux étaient par moments facilement obtenus, mais à d'autres moments ne pouvaient être mis en évidence dans certains segments. Réflexes crémastériens normaux.

Evolution. — Le L. C. R. au moment de l'entrée était de pression normale, d'aspect opalescent et contenait 720 mononucléaires par millimètre cube et un excès de globuline. A la suite de la P. L. et de l'injection intraveineuse par deux fois de 50 centimètres cubes d'une solution glucosée à 50 p. 100, la céphalée diminua et les nausées disparurent complètement. Le malade est alors capable de garder un

régime normal et son appétit redevient rapidement excellent. La courbature musculaire persista 6 jours, en diminuant progressivement tandis que l'hypoesthésie du dos persista 3 semaines. A un moment le malade se plaignit de douleurs dans une petite zone de chaque aisselle, mais on ne trouva aucun signe objectif associé. La température tomba à la normale en 48 heures après l'entrée; le pouls resta relativement lent, entre 60 et 70 les premiers 14 jours (son rythme normal était entre 70 et 80). Une certaine raideur de la nuque persista 16 jours; il y eut du météorisme avec constipation pendant 15 jours; quatre P. L. furent pratiquées et chaque fois la pléocytose était moindre qu'au précédent examen. Le malade fut autorisé à s'asseoir puis à quitter le lit respectivement 29 et 43 jours après le début de la maladie. Le 25 janvier, 2 jours avant sa sortie, le L. C. R. contenait 17 cellules par millimètre cube et un excès d'albumine.

Le 3 février 1935, 49 jours après le début, le malade fut porté sortant; à ce moment l'examen était complètement négatif, à part une certaine faiblesse due au long séjour au lit. Après avoir repris son travail, le sujet nota un certain degré de tremblement intentionnel de la main droite qui dura 3 mois. Le 20 septembre 1935, il ne présentait aucun symptôme et l'examen neurologique était négatif.

L. C. R. — Le 27 décembre, liquide légèrement opalescent, très légère pellicule par le repos. Pression : 60 millimètres d'eau; 720 éléments (18 grands mononucléaires, 82 petits). Pandy +. Cultures négatives. Un cobaye inoculé ne présente pas de signes de tuberculose au bout de 6 semaines.

Le 3 janvier 1935, liquide clair, pression normale; 185 éléments (33 grands et 67 petits mononucléaires). Pandy +. Or colloïdal : 1233321000.

Le 14 janvier liquide clair, pression normale, 55 éléments (4 polynucléaires, 4 grands et 92 petits mononucléaires). Pandy +. Or colloïdal : 1221000000.

Le 25 janvier liquide clair, 17 éléments (quelques hématies fraîches). Pandy +. Or colloïdal : 0122100000. Wassermann négatif.

Formule sanguine. — Le 24 décembre : 7.100 leucocytes dont 81 poly (2 éosino) 17 lympho., 2 mono.

Le 28 décembre : hématies 5.600.000, hémoglobine 96 p. 100 (Sahli). Leucocytes : 9.900 dont 79 poly., 1 éosino., 1 baso., 4 mono.

Examens complémentaires. — Hémoculture négative le 28 décembre (6 jours à 37° C). Wasserman sanguin impossible à faire en raison du pouvoir anticomplémentaire du sang. Kahn négatif. Recherche des immunisines contre le virus de l'encéphalite de Saint Louis négative le 27 janvier 1935.

Observation inédite due à l'obligeance du D^r Lesné. — H. F., âgé de

9 ans, entre le 18 avril 1936, à l'hôpital Trousseau, dans le service du D^r Lesné.

Cet enfant est né à terme le 7 mars 1927; il n'a pas d'autre antécédent pathologique qu'une rougeole, à l'âge de 2 ans, qui a évolué sans complication. Son poids actuel est de 21 kg. 600.

Sa mère a toujours été bien portante, mais son père est un ancien paludéen. L'enfant a 3 frères et sœurs dont l'un aurait fait une réaction méningée à l'âge de 4 mois et serait resté arriéré.

Le début de la maladie actuelle remonte au 14 avril par une élévation brusque de la température à 39°, de la céphalée, des vomissements avec intolérance gastrique absolue, une constipation opiniâtre.

A l'examen le 19 avril, la température est à 39°. L'enfant gémit et se plaint de la tête mais ne paraît pas hostile; on constate de la raideur de la nuque et un signe de Kernig, mais on ne note aucune altération du pouls ni de la respiration; il n'y a pas non plus de photophobie. L'examen neurologique est négatif; l'examen du tube digestif montre une langue saburrale et une légère teinte subictérique des conjonctives. Par ailleurs l'état général ne paraît pas altéré. L'examen des urines ne montre ni sucre, ni albumine mais on y trouve de l'acétone. On pratique une cuti-réaction à la tuberculine qui sera négative et une ponction lombaire qui donne les résultats suivants :

Liquide clair;

Albumine : 0,60;

Cytologie : 42 éléments par millimètre cube (lymphocytes et quelques grands mononucléaires);

Réaction de Bordet-Wassermann négative.

Dès le lendemain la température commence à s'abaisser, elle ne dépasse pas 38° 2; l'état général reste satisfaisant; les signes fonctionnels persistent.

Le 21 avril la température est à 37° 4 le matin, mais atteint encore 38° 4 le soir. L'examen neurologique reste négatif; les réflexes tendineux sont normaux, le réflexe cutané plantaire est en flexion, il n'y a pas de signes basilaires. On pratique une intradermo-réaction à la tuberculine au 1/200 qui se montrera négative. Un nouvel examen du liquide céphalo-rachidien donne les résultats suivants :

Liquide clair;

Albumine : 0,80;

Cytologie : 60 éléments par millimètre cube (lymphocytes et quelques polynucléaires);

Glucose : 0,98 p. 1000.

Le 22 avril la température est tombée à la normale, elle s'y maintiendra avec de faibles oscillations entre 37 et 38° pendant les jours suivants. La céphalée et la constipation persistent sans modification des signes physiques. Un examen oto-rhino-laryngologique est négatif,

ainsi qu'un examen du fond d'œil pratiqué le 23 avril; une radiographie pulmonaire se montre normale.

Une 3^e ponction lombaire, pratiquée le 25 avril, montre cependant une accentuation des troubles cytologiques :

Liquide clair;

Cytologie : 200 éléments par millimètre cube (lymphocytes et hématies);

Glucose : 0,87 p. 1.000.

Le fond d'œil reste toujours normal.

Les symptômes s'amendent peu à peu; l'enfant recommence à prendre du poids à partir du 27 avril et les urines redeviennent abondantes. Une ponction lombaire donne le 4 mai les résultats suivants :

Albumine 0,35;

Cytologie : 14 éléments (mononucléaires et rares lymphocytes).

L'enfant quitte l'hôpital en bon état le 12 mai. Revu un mois plus tard, il ne présentait aucune séquelle de son affection.

B. — OBSERVATIONS NE COMPORTANT QUE DES RECHERCHES SÉROLOGIQUES

Armstrong et Wooley. — M. T..., femme blanche, 20 ans, couturière, célibataire.

Père, mère et deux frères bien portants.

Antécédents : rougeole, varioloïde et coqueluche dans l'enfance; amygdalectomie en 1924. Pas d'autre affection sérieuse avant l'affection actuelle, qui débute le 29 août 1934, par des frissons intenses, de la céphalée, une fièvre à 103° F., une douleur de la nuque, des nausées, des vomissements et de la constipation.

Signes physiques. — Le 1^{er} septembre 1934, nuque rigide, réflexes abdominaux absents, réflexes tendineux légèrement exagérés. La malade est somnolente, mais facilement réveillée.

L. C. R. clair, pression légèrement augmentée; 62 cellules dont 52 p. 100 de polynucléaires, 48 p. 100 de lymphocytes; sucre 82 milligrammes. Pas de germe sur les frottis. Température la plus élevée : 103°6 F. le 5^e jour de sa maladie.

Numération sanguine le 1^{er} septembre : 15.800 leucocytes dont 81 p. 100 poly, 15 p. 100 petits lympho et 4 p. 100 grands lympho.

Température normale le 8^e jour. Diagnostic clinique : encéphalite.

Le sang prélevé le 24 octobre 1934 donne une forte protection contre les souches du virus Armstrong, ainsi que contre la souche d'encéphalite de Freeman. Les sérums du père, de la mère et d'un frère prélevés le 1^{er} mars 1935, ne contiennent pas d'anticorps alors

que le sérum de la malade, prélevé de nouveau à cette date, donne une forte protection contre le virus de la chorio-méningite.

Armstrong et Wooley. — L. P..., homme blanc adulte, vu par le Dr W. A. Bloedorn le 2 avril 1934. Température 101°₂ F., coryza, nausées, vomissements, photophobie et légère somnolence, nuque raide, signe de Kernig. P. L. : liquide à peine opalescent, de pression légèrement augmentée. Examen (Dr Dickens) : 1.260 lympho, 4 poly, 20 hématies. Kahn, Wassermann et or colloïdal négatifs. Chlorures : 710 milligrammes pour 100 centimètres cubes. Cultures négatives.

Leucocytose sanguine : 11.000 (76 p. 100 de poly).

Guérison sans incidents.

Le sang recueilli le 5 mars 1935 (11 mois après l'attaque) donne une forte protection contre les souches du virus Armstrong.

Armstrong et Dickens : Cas I. — Femme blanche célibataire, 19 ans, vue pour la première fois le 13 mai 1931 se plaignant d'une céphalée intense, surtout frontale, de nausées, de vomissements, de douleurs à l'épigastre. Elle raconte que depuis plusieurs jours avant le début des signes aigus, elle était enrhumée et qu'elle ne se sentait pas bien depuis environ 2 semaines.

Examen physique. — Température 100° F., pouls 92, respiration 20. Un peu de sensibilité au niveau des sinus frontaux qui cependant s'illuminent bien l'un et l'autre. Auscultation et percussion pulmonaires normales. Extrasystoles par moments à l'examen cardiaque. Rien à l'abdomen sauf une légère sensibilité épigastrique.

Laboratoire. — Urine : légères traces d'albumine.

Sang : 6.000 leucocytes, poly. 58 p. 100 plus 5 p. 100 f. rubannées; lympho. 36 p. 100; monocytes 1 p. 100.

Diagnostic d'attente : grippe.

Evolution. — Le lendemain température à 102°; céphalée intense. A l'examen, raideur nette de la nuque et signe de Kernig. Une P. L. est pratiquée qui soulage la céphalée et retire 15 centimètres cubes de liquide clair dont la pression ne paraît pas augmentée : 590 éléments dont 80 p. 100 de lympho., 20 p. 100 de poly. Les frottis ne montrent pas de germes. Wassermann et courbe de l'or colloïdal négatifs. Azote uréique : 10, sucre 60, chlorures 72 milligrammes pour 100 centimètres cubes.

Le 3^e jour la température est à 99°₄ mais la raideur de la nuque est bien plus marquée avec rétraction de la tête; nausées et vomissements continuent. Nouvelle P. L. qui retire 30 centimètres cubes de liquide; tension 18 mm. Hg. cellules 3.200 dont 96 p. 100 lympho et 4 p. 100 poly. Frottis et cultures négatifs. Sucre 60 milli-

grammes, azote uréique 12, chlorures 712 milligrammes pour 100 centimètres cubes. On pense alors à une méningite tuberculeuse.

Le 4^e jour la céphalée décroît; pas de vomissements et peu de nausées. Raideur de la nuque et rétraction de la tête persistent et le signe de Kernig est positif. La P. L. est répétée : on retire 4 centimètres cubes de liquide de pression 4 mm. Hg. avec 2.900 cellules dont 86 p. 100 lympho et 14 p. 100 poly.

Le 6^e jour, la température est normale et la malade paraît mieux. L'amélioration se maintient depuis. La leucocytose sanguine a varié entre 6.600 et 8.700, avec 61 poly et 32 lympho.

Le 13^e jour le L. C. R. contient 38 cellules, dont 93 p. 100 de lympho et 7 p. 100 de poly.; sucre 75 milligrammes, azote uréique 15, chlorures 730 milligrammes par 100 centimètres cubes.

Guérisson sans incidents; au bout de 6 semaines la malade semblait bien portante. A aucun moment il n'y eut de signes d'atteinte des nerfs crâniens ni aucun signe significatif de localisation nerveuse. Restée en observation, la malade n'a pas présenté de signes depuis lors.

Le 25 avril 1935, 3 ans et 11 mois après la maladie on prélève du sérum sanguin; celui-ci protège la souris contre le virus Armstrong.

Cas II. — (Obs. du Dr W. A. Bloedorn).

Homme blanc âgé de 28 ans. Le malade est vu pour la première fois le 2 avril 1934 pour céphalée, nausées, vomissements, courbature et fièvre. Il raconte que, 3 jours auparavant, il est brusquement tombé malade et a présenté une violente céphalée, du coryza et de la fièvre.

Examen physique. — Sujet bien développé, quelque peu obèse ne paraissant ni intoxiqué ni gravement malade. Les seuls signes à noter sont la raideur de la nuque, un signe de Kernig, une température à 101° F.

Examen de laboratoire. — Hématies 4.800.000, leucocytes 10.200. Formule : poly. 66 p. 100 (50 p. 100 segmentés, 16 p. 100 rubannées), lympho. 30 p. 100, monocytes 4 p. 100.

L. C. R. : 1.200 éléments presque tous lymphocytes (8 globules rouges et 2 poly. furent rencontrés), réaction des globulines positive, chlorures estimés en NaCl : 690 milligrammes pour 100 centimètres cubes. Sucre : 60 milligrammes pour 100 centimètres cubes; Kahn et Wassermann négatifs; or colloïdal : 0011221100. Cultures négatives après 48 et 72 heures et le 7^e jour. Inoculation négative pour la tuberculose.

Le début brusque, l'absence de signes de tuberculose, l'absence de paralysie ou de faiblesse musculaire, la sédation des principaux symptômes et la baisse de la température après la P. L., font porter au Dr Bloedorn le diagnostic d'attente de méningite aseptique que le

laboratoire confirme. La maladie dura une semaine, fut bénigne et la guérison complète et sans séquelles. Le 8 avril 1935, un an après la maladie, on préleva du sérum sanguin qui protégeait souris et singes contre le virus d'Armstrong.

Cas III. — Homme blanc âgé de 33 ans. Vu pour la première fois le 28 octobre 1931, se plaignant de céphalée intense, plus marquée dans la région occipitale, de nausées, d'endolorissement musculaire généralisé. Il raconte que deux semaines auparavant il a eu un gros rhume qui a guéri en une semaine mais a été suivi d'herpès labial.

Examen physique. — Température 102°, pouls 88, respiration 20. Reliquats d'herpès autour du nez et des lèvres. Pas de rash ni d'érythème; gorge légèrement enflammée, les amygdales ont été enlevées. La nuque est un peu raide et endolorie. Les ganglions cervicaux postérieurs et inguinaux sont palpables. Poumons, cœur et abdomen normaux. T. A. : 13-8.

Examen neurologique. — Signe de Kernig bilatéral, réflexes rotuliens exagérés; à l'examen ophtalmologique un certain degré de flou de la papille.

Examens de laboratoire. — Urines normales. Hématies : 4.850.000, hémoglobine 85 p. 100; leucocytes 8.000; (poly. 60 p. 100; lympho. 35 p. 100; monocytes 5 p. 100).

Kahn du sang négatif.

L. C. R. :

JOURS	1931	CELLULES	PRESSION (mm. de Hg.)	ALBU- MINE	SUCRE	CHLORURES
1	28-10	1 255	20	60	70	700
2	20-10	1 520	15	60	65	650
5	1-11	950	10		50	700
9	5-11	722	7	30	60	675
14	10-11	120	7	20	55	720
20	16-11	18	10	22	64	680

Courbe de l'or colloïdal : 0011211000; pas de coagulum fibrineux.

Les cellules du L. C. R. sont exclusivement des lymphocytes. Frottis et cultures négatifs. Les animaux inoculés et sacrifiés après 5 semaines ne montrent pas de signes de tuberculose. Les radiographies de la tête et du thorax ne montrent ni tumeur, ni abcès, ni tuberculose.

Evolution. — La P. L. soulage la céphalée et le malade la réclama deux fois pour calmer la douleur. Le traitement fut essentiellement symptomatique et hygiéno-diététique. La température des 8 premiers

jours passait de 99°5 F. le matin à 102° le soir. Le 11^e jour elle tomba à la normale et y resta. Guérison sans incident. Six semaines plus tard le sujet paraissait aller bien. Un examen de contrôle, 2 mois plus tard, le montra en bonne santé. Le 20 avril 1935, 3 ans 1/2 après la maladie, le sérum du sujet protégeait les souris contre la souche de virus du National Institute of Health.

Cas IV. — Femme blanche nurse, 20 ans. Vue pour la première fois le 15 mars 1935 se plaignant de refroidissement : céphalée violente, nausées, vomissements, troubles de la vue, douleur dans les sinus. Elle raconte avoir présenté une attaque de sinusite aiguë en janvier 1935.

Examen physique. — Température 100°8 F., pouls 98, respiration 20. Il y avait un certain flou de la papille, un signe de Brudzinski et un signe de Kernig, le reste de l'examen était négatif.

Examens de laboratoire. — Urines : examen négatif.

Sang : hématies 4.500.000, hémoglobine 85 p. 100, leucocytes 8.000. formule : poly. 69 p. 100, lympho. 21 p. 100, mono. 10 p. 100; Kahn du sang négatif.

L. C. R. : la pression ne se montre pas nettement augmentée. Le liquide est pratiquement clair, contient 209 cellules (lymphocytes exclusivement). Il n'y a pas de germes visibles sur les frottis.

Evolution. — Au cours de la maladie les signes principaux furent la céphalée, les nausées, les vomissements. La température resta à 100°8 F. pendant 3 jours, revint à la normale pendant un jour et oscilla entre 99° et 100° pendant 3 jours encore avant d'atteindre la normale définitivement. Au début de la maladie la P. L. soulagea la malade mais plus tard elle entraîna une légère réaction sous forme de céphalée.

Le 5^e jour l'examen du sang montre :

Hématies : 4.500.000; hémoglobine 85 p. 100; leucocytes 9.500; formule : poly. 44 p. 100, f. rubannées 5 p. 100; éosino 3 p. 100; lympho. 41 p. 100; monocytes 7 p. 100.

Examen chimique du sang : urée 12 milligrammes, sucre 91 milligrammes, chlorures 675 milligrammes pour 100 centimètre cubes de sang.

L. C. R., le 3^e jour : 409 cellules (lympho exclusivement) sucre 0,60, chlorures 0,775. Pas de germes sur les frottis et cultures négatives; or colloïdal : 0003222210. Kahn et Wassermann négatifs.

Le 10^e jour : 22 cellules (toutes lymphocytes), pas de pellicule ni de coagulum dans le liquide.

Le 21^e jour : chlorures 0,775. courbe de l'or colloïdal 0000000000.

La numération sanguine est normale.

Le traitement en dehors des P. L. fut essentiellement symptoma-

tique et hygiéno-diététique. Guérison progressive et sans incident et un mois après la maladie se sentait bien.

Le 24 mars, soit le 10^e jour de la maladie le sérum de la maladie ne protégeait pas les animaux inoculés avec le virus d'Armstrong; cependant le 15 mai 1935, 2 mois après le début, le sérum de la maladie protégeait les animaux inoculés avec le virus d'Armstrong.

Observation du Dr Collis. — Une fille de 5 ans 1/2 est admise le 10 novembre 1934 au National Children's Hospital se plaignant de maux de tête et de vomissements.

Histoire de la maladie. — L'enfant était tout à fait bien portante jusqu'à il y a 5 jours; à ce moment elle se plaint d'une céphalée qui s'exaspère par moments et s'accompagne bientôt de vomissements; ceux-ci deviennent très pénibles la nuit précédant l'admission, où l'enfant commence à délirer.

Dans les antécédents : pneumonie de l'enfance, coqueluche 2 semaines avant la maladie actuelle.

Le père, la mère et les autres enfants sont tout à fait bien portants. La mère dit qu'un de ses enfants serait mort il y a 3 ans avec des symptômes un peu analogues, qualifiés par le médecin de tétanie.

Examen. — A son entrée l'enfant paraît très malade et git prostrée dans son lit. La température est de 99°4 F., le pouls à 130, il y a 30 respirations par minute; systèmes circulatoire et respiratoire sans anomalie. Un peu de raideur du dos et de la nuque. Les réflexes rotuliens existent, le gauche est faible. Flexion plantaire à gauche, extension à droite. Pas de clonus du pied. Réflexes achilléens conservés. Le signe de Kernig est constaté à droite mais non à gauche. Les réflexes du membre supérieur ne sont pas trouvés. Un certain degré d'hypotonie existe à gauche. Les mouvements des yeux sont normaux, les papilles non oedématisées, et le champ visuel normal. L'examen spécial des oreilles par le Dr Wilson, les montre en parfait état. Le test de Mantoux à la tuberculine est négatif pour une dilution de 1/100^e de la vieille tuberculine. La formule sanguine montre 11.200 leucocytes avec poly. 58 p. 100; lympho. 39 p. 100; mono. 2 p. 100; éosino., 1 p. 100.

L. C. R. — Le 10 novembre 1934, ponction lombaire : 2.155 éléments par millimètre cube dont 98 p. 100 de mono et 2 p. 100 de poly. (le laboratoire admet que le chiffre donné puisse être trop élevé et dû à une erreur de numération), albumine 0,30; chlorures 6 gr. 60. Cultures négatives. Pas de bacilles de Koch sur milieu Z. N.

Le 14 novembre 1934, ponction sous-occipitale : 121 éléments (98 p. 100 poly.) albumine 0,90; légère augmentation des globulines; chlorures 7 gr. 10; sucre diminué; cultures négatives. Pas de B. K. sur milieu Z. N.

Le 28 novembre 1934, ponction lombaire : 9 éléments; alb. 0,15; chlorures 7 gr. 20; sucre : bonne réduction.

Le 11 décembre 1934, ponction lombaire : 5 éléments; alb. 0,15; chlorures 7 gr. 10.

Evolution. — L'enfant resta malade d'une façon aiguë pendant 2 ou 3 semaines. Le 2 décembre un examen général ne montrait toujours que peu de modifications : Kernig marqué à droite, moins à gauche; cutané plantaire toujours en extension à gauche. Cependant l'enfant guérit graduellement; le 14 décembre les signes de Kernig et de Babinski avaient disparu et le L. C. R. était presque normal. Bientôt l'enfant s'asseyait pour jouer avec ses jouets. Progressivement la guérison devint complète. L'enfant est restée parfaitement bien portante jusqu'à maintenant.

Le sang de la malade examiné par le Dr Findlay assurait une forte protection contre les différentes souches connues du virus d'Armstrong.

II. — FORMES MYÉLITIQUE ET ENCÉPHALO-MYÉLITIQUE

(Inoculations positives.)

Findlay, Alcock et Stern. — A. W., homme de 46 ans, admis le 17 octobre 1935 dans le service du Dr T. Purdon-Martin au National Hospital.

Pas d'antécédents familiaux ni personnels, sauf que quelques jours avant le début il a nettoyé un hangar infesté de souris.

5 semaines avant son admission céphalée, rachialgie, température à 102° F. que le malade attribue à la grippe. Ces symptômes persistent et, comme on ne trouve aucune cause à sa fièvre, il est mis en observation au North Western Fever Hospital comme suspect de typhoïde. Il y reste 19 jours sans qu'on puisse faire la preuve de l'infection. Pendant son séjour il présente une fièvre intermittente s'élevant le soir à 101° F., mais diminuant progressivement vers la fin de son séjour.

Le 5 octobre il devint quelque peu confus, présentant de légères hallucinations; 1 ou 2 jours plus tard des douleurs et de la sensibilité apparaissent sur les jambes et la partie basse de l'abdomen. Le 11 octobre le malade ressent une difficulté à mouvoir la jambe gauche : le lendemain il présente une paralysie totale des deux jambes. A ce moment perte complète de la sensibilité vésicale.

Le 17 octobre, à son admission au National Hospital le malade est nettement confus, bien que non désorienté; il ne peut faire un récit

suivi et se trompe parfois de mots. Les nerfs crâniens sont normaux sauf un œdème précoce bilatéral de la papille. Motilité des membres supérieurs normale; impossibilité de s'asseoir seul; les seuls mouvements possibles dans les jambes sont la contraction du quadriceps droit et de faibles mouvements de la cheville et des orteils à droite.

Réflexes : membres supérieurs + α —; rotulien et achilléen + α —; cutanés abdominaux absents; Babinski bilatéral. Sensibilité : de l'ombilic au 4^e segment lombaire, hyperalgésie marquée avec over-réaction. Au-dessous tous les modes de sensibilité sont affaiblis. Les muscles du mollet sont très sensibles à la pression. Rétention d'urine complète.

L. C. R. — *Le 18 octobre* : limpide et non teinté; tension 195 millimètres; 138 cellules par millimètre cube (98 p. 100 lympho., 2 p. 100 grands mono.); albumine 0,28; réaction de Nonne Apelt et Pandy +; Lange : 0112232222. Wassermann négatif dans le sang et le L. C. R.

Le 19 octobre : tension 120; 182 cellules (100 p. 100 lympho.); albumine 0,15. *Le 21 octobre* : 330 cellules (97 p. 100 lympho.); albumine 0,12. *Le 23 octobre* : 272 cellules (96 p. 100 lympho., 4 p. 100 poly.). *Le 25 octobre* : 168 cellules; albumine 0,09. *Le 31 octobre* : 34 cellules (100 p. 100 lympho.); albumine 0,14. *Le 7 novembre* : 30 cellules (100 p. 100 lympho.); albumine 0,14. *Le 16 novembre* : 9 cellules (100 p. 100 lympho.); albumine 0,10.

Formule sanguine. — *Le 27 novembre* : 37.200 leucocytes (76,5 polv.; 23,5 lympho.).

Évolution. — La force revint progressivement dans les jambes; actuellement le malade peut détacher sa cheville droite du plan du lit, mais ne peut remuer sa jambe gauche. Le tonus est meilleur et l'on peut déclencher un clonus du pied des 2 côtés. Les cutanés plantaires sont en extension. Le malade ne peut rester assis sans soutien, ni se maintenir debout. Sensibilité : l'overréaction s'atténue progressivement et avait disparu le 26 novembre. L'analgésie a diminué et le seul trouble sensitif persistant est une certaine diminution de la sensibilité profonde et de la sensibilité vésicale. Le 22 novembre la miction redevenait possible. (Plus tard, l'amélioration a continué et le malade a pu marcher.)

Findlay, Alcock et Stern. — **B. C.**, homme de 36 ans, admis le 6 novembre 1935 au National hospital, dans le service du Dr Gordon Holmes.

Antécédents personnels et familiaux nuls. 20 jours avant son admission le sujet a présenté un léger rhume avec éternuements et malaise. 2 jours plus tard sa voix s'éteint. Le lendemain il se sent mieux et reste bien portant 4 jours.

Le 24 octobre il tombe de nouveau malade et se plaint d'une vive

douleur dans le dos ainsi que d'insomnie. Cette douleur devient plus intense et s'étend jusqu'entre les omoplates. Elle diminue une semaine avant l'admission, mais le malade ressent des picotements dans ses extrémités digitales et de la faiblesse lorsqu'il serre un objet. Il trouve aussi que son goût n'est plus normal; ses dents lui « paraissent trop longues ». De plus, légère difficulté à uriner. Le lendemain, engourdissement et fourmillements dans les pieds, et les jambes deviennent faibles. Cette faiblesse s'accroît rapidement, empêchant bientôt le sujet de marcher sans soutien. La veille de son entrée, parésie faciale droite et diplopie passagère.

A son entrée, température à 100° F., rétention d'urine. Nerfs crâniens : léger ptosis du côté gauche et paralysie faciale périphérique du côté droit. Pour le reste, nerfs crâniens normaux. Les mouvements des deux bras sont faibles, spécialement aux épaules. Impossibilité de s'asseoir dans son lit. Les mouvements des deux jambes sont si faibles que le malade ne peut rester debout. Réflexes : abolition de tous les réflexes tendineux : cutanés abdominaux supérieurs présents, inférieurs faibles; cutané plantaire en extension bilatérale. Sensibilité : abolie en tous ses modes dans le segment distal des membres supérieurs, légèrement émoussée au-dessous du 3^e segment dorsal, mais surtout dans le segment distal du membre inférieur. Les plantes des pieds sont douloureuses.

L. C. R. (6 novembre) : tension 140, un peu jaune, fin coagulum par repos. Cellules : 63 (12 p. 100 grands mono); albumine 0,275 p. 100. Nonne Apelt + et Pandy +, +. Lange : 0000111122. Wassermann : négatif dans le L. C. R. et le sang. Formule sanguine : 8.200 leucocytes le 6 novembre; le 27 novembre : 11.400 (71 p. 100 poly., 29 lympho.).

Évolution. — Il fallut sonder pendant 3 ou 4 jours. Le 11 novembre, paralysie faciale gauche complète. La force musculaire revient progressivement; le 29, le malade pouvait marcher, les membres supérieurs étaient alors presque normaux, la paralysie faciale droite toujours présente; la sensibilité était aussi revenue à ce moment, bien que les réflexes tendineux fussent absents et que les cutanés plantaires fussent toujours en extension. A sa sortie, le malade a pratiquement retrouvé l'usage complet de ses membres, mais a toujours une paralysie faciale droite avec R. D. totale.

DIAGNOSTIC

Nous ne connaissons encore aucun groupement symptomatique, caractéristique de la maladie d'Armstrong. On doit la rechercher dans toute réaction méningée qui ne fait pas sa preuve et d'autant plus que l'hypercytose est plus considérable. On doit y penser même s'il s'y ajoute des signes à distance : pulmonaires, pleuraux, hépatiques, rénaux. Il faut savoir enfin que l'association, à une réaction méningée, d'une abolition de réflexe ou de signes parétiques, ne doit plus faire immédiatement conclure à une poliomyélite, mais que la maladie d'Armstrong peut réaliser le même tableau.

L'atteinte méningée reste jusqu'ici le seul signe clinique vraiment évocateur de l'affection. Devant des arachnoïdites de cause inconnue, des hydrocéphalies à début tardif et sans signes tumoraux, des épilepsies avec pléocytose rachidienne, voire même des céphalées rebelles et sans étiologie nette, on pourra se demander si le virus d'Armstrong n'est pas en cause. On se trouvera devant le même problème avec certaines polynévrites, certaines myélites, certaines polioencéphalites, peut-être même certaines encéphalites. Sans doute la plupart des recherches resteront-elles négatives, mais c'est leur accumulation seule qui permettra peu à peu de délimiter le cadre réel de la nouvelle maladie.

Ces recherches ne devront pas rester confinées à la pathologie nerveuse; n'oublions pas que tous les organes peuvent être touchés par le virus : le foie, le poumon, le cœur, les reins, la vessie; mais le fil conducteur qu'était la réaction méningée nous manque alors, et seules de multiples « expériences pour voir », nous ferons connaître l'extension réelle de l'affection.

Nous allons indiquer la technique que nous suivons actuellement, et qui nous paraît satisfaisante, pour l'isolement du virus.

Il faut toujours :

1° Faire des inoculations sur plusieurs espèces animales réceptives (souris, cobayes et parfois singes) et utiliser de nombreux animaux ;

2° Disposer d'un élevage de souris connu ou d'un nombre de témoins égal à celui des animaux en expérience ;

3° Pratiquer les inoculations dans la période aiguë de l'affection aussi près que possible du début ;

4° Utiliser immédiatement les échantillons recueillis ; un délai de 3 heures peut empêcher la réussite. En cas d'impossibilité conserver les échantillons à la glacière ou dans un emballage réfrigérant. Nous prélevons un échantillon de sang, de L. C. R. et d'urine stériles. Le sang n'est additionné d'aucun anticoagulant ; il est avantageux, mais non indispensable, de le défibriner aux perles de verre.

Chaque échantillon est inoculé à un groupe de 6 souris par voie intracérébrale et à 2 cobayes par voie intrapéritonéale (2 centimètres cubes).

La température des cobayes est prise quotidiennement et des passages sont faits avec le sang du cobaye, prélevé par ponction cardiaque, s'il survient de la fièvre. Dans tous les cas les animaux sont éprouvés un mois plus tard par voie intrapéritonéale avec une émulsion virulente.

Les souris sont observées pendant 12 jours, les cerveaux des souris mortes étant prélevés aseptiquement et une partie gardée pour passages, une partie soumise à l'examen histologique. Le 12^e jour on sacrifie la moitié des survivantes de chaque groupe et les cerveaux sont traités de même ; les souris restantes sont éprouvées au bout d'un mois avec une émulsion virulente ainsi que les témoins.

Un échantillon du sérum a été conservé pour servir à une réaction de neutralisation : on comparera son action à celle d'un nouvel échantillon de sang prélevé 2 mois après le début. Il semble, en effet, que les propriétés neutralisantes n'appar-

raissent que très lentement dans le sérum et ce délai doit être respecté.

Sans doute ces techniques peuvent paraître ingrates à côté de la simplicité des hémocultures de la bactériologie traditionnelle. Elles sont cependant seules susceptibles d'assurer la sécurité nécessaire à l'isolement d'un virus sur l'animal.

CONCLUSION

Au terme de cette étude, dont l'aridité excessive n'a d'autre excuse que notre désir de présenter les faits que nous avons enregistrés dans leur absolue rigueur, il est permis de jeter un regard sur le chemin parcouru.

Un virus différent de tous les virus connus, très répandu dans la nature, a été découvert en Amérique et retrouvé en Angleterre, en France et probablement en Afrique.

Ce virus est filtrable et ultra-filtrable; ses dimensions sont de l'ordre de 100 m μ ; il se détruit très rapidement à la température extérieure; il se conserve mieux à la glacière, en solution glycinée, par dessiccation ou par congélation.

Inoculé dans le cerveau, il provoque chez un grand nombre d'animaux, mais surtout chez la souris, le singe, avec des variations suivant les différentes souches, une méningite aiguë, caractérisée par une infiltration lymphocytaire prédominant à la base du cerveau et dans les plexus choroïdes, s'accompagnant d'une grosse réaction du liquide céphalo-rachidien, et pouvant évoluer vers la guérison.

Inoculé par d'autres voies il provoque encore parfois une réaction méningée analogue, en particulier chez le singe.

Mais ses déterminations morbides sont souvent multiples; il peut entraîner des infiltrations lymphocytaires dans tous les organes; il peut déterminer des broncho-pneumonies, des exsudats pleuraux ou péritonéaux; il crée des foyers de nécrose hépatique, des néphrites, des cystites; il circule dans le sang, il s'élimine par l'urine et peut-être par les bronches; il peut exister dans l'organisme sous une forme inapparente.

Ce virus est pathogène pour l'homme; nous en avons apporté

la confirmation expérimentale. Mais son rôle avait déjà été mis en évidence dans des affections humaines spontanées; on en connaît à l'heure actuelle au moins 16 cas et nous avons cru pouvoir y ajouter une observation nouvelle.

Le tableau clinique de l'affection, dont nous avons groupé les éléments actuels, est encore à peine esquissé. On la connaît surtout sous l'aspect de méningite lymphocytaire mais un petit nombre seulement de ces cas doit lui être rapporté; on sait aussi qu'elle peut se manifester comme une encéphalo-myélite mais nul ne peut encore prévoir la place qu'elle doit occuper en pathologie neurologique; il est probable qu'elle évolue souvent comme une infection générale à localisations multiples, mais la symptomatologie en reste à créer; ses formes inapparentes sont peut-être les plus communes. Nous avons proposé, pour désigner l'affection de la façon la plus générale, le terme, de maladie d'Armstrong.

L'extension géographique de la maladie, l'éparpillement des cas humains, rendent l'hypothèse d'une contamination accidentelle par un animal porteur de virus plus vraisemblable que celle d'une contagion interhumaine. Nous croyons que la maladie d'Armstrong témoigne une fois de plus de la fraternité pathologique de l'animal et de l'homme.

L'affection que nous avons étudiée nous apparaît comme un type d'infections humaines que nous croyons fréquentes; leur symptomatologie est habituellement peu expressive, mais elles sont susceptibles de déterminations bruyantes et de réveils imprévus. Nous souhaitons que la connaissance de la maladie d'Armstrong permette de mieux les comprendre et contribue à la découverte de leurs agents pathogènes.

VU :

Le Président de thèse,
G. GUILLAIN.

VU :

Le Doyen,
ROUSSY.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

MALADIE D'ARMSTRONG

- Ch. ARMSTRONG and R. D. LILLIE. — Experimental lymphocytic choriomeningitis of monkeys and mice produced by a virus encountered in studies of the 1933 St Louis encephalitis epidemic. *Public Health Reports*, 1934, XLIX, n° 35, pp. 1019-1027.
- Ch. ARMSTRONG and J. G. WOOLEY. — Studies on the origin of a newly discovered virus which causes lymphocytic choriomeningitis in experimental animals. *Public Health Reports*, 1935, L, n° 16, pp. 537-541.
- Ch. ARMSTRONG and P. F. DICKENS. — Benign lymphocytic choriomeningitis (acute aseptic meningitis). A new disease entity. *Public Health Reports*, 1935, L, n° 25, pp. 831-842.
- Ch. ARMSTRONG and Rob. H. ONSTOTT. — Distribution of lymphocytic choriomeningitis virus in the organs of experimentally inoculated monkeys. *Public Health Reports*, 1936, LI, n° 12, pp. 299-303.
- I. A. BENGSTON and J. C. WOOLEY. — Cultivation of the virus of lymphocytic choriomeningitis in the developing chick embryo. *Public Health Reports*, 1936, LI, n° 12, pp. 29-41.
- W. R. F. COLLIS. — Acute benign lymphocytic meningitis. *The British Medical Journal*, 1935, vol. II, p. 1148.
- H. DARRÉ et MOLARET. — Étude clinique d'un cas de méningo-encéphalite au cours de la séro-vaccination antiamarile. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, 1936, t. XIX, n° 2, pp. 169-186.
- G. M. FINDLAY. — Sections illustrating lymphocytic choriomeningitis, a new disease of mouse and man. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1936, XXIX, p. 358.
- G. M. FINDLAY, N. S. ALCOCK and R. O. STERN. — The virus etiology of one form of lymphocytic meningitis. *The Lancet*, 1936, CCXXX, n° 12, p. 650.
- G. M. FINDLAY and Ruby O. STERN. — Pathological changes due to Infection with the Virus of Lymphocytic Choriomeningitis. *The Journal of Pathology and Bacteriology*, 1936, XLIII, n° 2, pp. 327-338.
- J. LAIGRET et R. DURAND. — Virus isolé des souris et retrouvé chez l'homme au cours de la vaccination contre la fièvre jaune. *Comptes rendus des séances de l'Académie des Sciences*, 1936, CCIII, n° 3, pp. 282-284.

- P. LÉPINE et M^{lle} V. SAUTTER. — Existence en France du virus murin de la chorio-méningite lymphocytaire. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1936, CCH, p. 1624.
- P. LÉPINE, B. KREIS et M^{lle} V. SAUTTER. — Sensibilité de la souris, du cobaye et du rat au virus parisien de la chorio-méningite lymphocytaire. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, 1937, CXXIV, n° 5, pp. 420-422.
- P. LÉPINE, M^{lle} SAUTTER et B. KREIS. — Siège de la virulence dans la chorio-méningite lymphocytaire. Caractères du virus. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, 1937, CXXIV, n° 5, pp. 422-425.
- R. D. LILLIE. — Histopathologic reaction to the virus of lymphocytic choriomeningitis in the chick embryo. *Public Health Reports*, 1936, LI, n° 2, pp. 41-42.
- R. D. LILLIE. — Pathologic histology of lymphocytic choriomeningitis in monkeys. *Public Health Reports*, 1936, LI, n° 12, pp. 303-310.
- P. MOLLARET (avec la collaboration de G. M. FINDLAY). — Étude étiologique et microbiologique d'un cas de méningo-encéphalite au cours de la séro-vaccination antiamarile. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 1936, XXIX, n° 2, pp. 177-186.
- Th. M. RIVERS and T. F. Mc Nan SCOTT. — Meningitis in man caused by a filterable virus. *Science*, 1935, LXXXI, n° 2105, p. 439.
- T. M. RIVERS and T. F. Mc N. SCOTT. — Meningitis in man caused by a filterable virus. II. Identification of the etiological agent. *The Journal of Experimental Medicine*, 1936, LXIII, n° 3, pp. 415-432.
- T. F. Mc N. SCOTT and T. M. RIVERS. — Meningitis in man caused by a filterable virus. I. Two cases and the method of obtaining a virus from their spinal fluid. *The Journal of Experimental Medicine*, 1936, LXIII, n° 3, pp. 397-414.
- E. TRAUB. — A filterable virus recovered from white mice. *Science*, 1935, LXXXI, n° 2099, p. 298.
- E. TRAUB. — An epidemic in a mouse colony due to the virus of acute lymphocytic choriomeningitis. *The Journal of Experimental Medicine*, 1936, LXIII, n° 4, pp. 533-546.
- E. TRAUB. — Persistence of lymphocytic choriomeningitis virus in immune animals and its relation to immunity. *The Journal of Experimental Medicine*, 1936, LXIII, n° 6, pp. 847-861.
- E. TRAUB. — The epidemiology of lymphocytic choriomeningitis in white mice. *The Journal of Experimental Medicine*, 1936, LXIV, n° 2, pp. 183-200.

MALADIE DES PORCHERS

- P. DURAND, P. GIROUD, E. LARRIVÉ et A. MESTRALLET. — Recherches expérimentales sur la maladie des porchers, XXIII^e Congrès d'Hygiène Paris, octobre 1936, in *Le Mouvement Sanitaire*, 1936, n° 151.
- P. DURAND, P. GIROUD, E. LARRIVÉ et A. MESTRALLET. — Transmission expérimentale à l'homme de la maladie des porchers. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1936, CCIII, n° 17, pp. 830-832.

-
- P. DURAND, P. GIROUD, E. LARRIVÉ et A. MESTRALLET. — Réceptivité des animaux au virus de la maladie des porchers. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1936, CCIII, n° 19, pp. 957-959.
- P. DURAND, P. GIROUD, E. LARRIVÉ et A. MESTRALLET. — Virulence des humeurs dans la maladie des porchers. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1936, CCIII, n° 20, pp. 1032-1034.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.	I
HISTORIQUE.	5

ÉTUDE BACTÉRIOLOGIQUE

LE VIRUS D'ARMSTRONG EN PATHOLOGIE ANIMALE . . .	13
I. — La maladie de la souris blanche	13
A. — Maladie expérimentale.	13
B. — Maladie spontanée.	23
C. — Maladie de la souris grise	26
II. — La maladie du cobaye	28
A. — Maladie expérimentale.	28
B. — Maladie spontanée.	34
III. — La maladie du rat blanc	34
IV. — La maladie du lapin	37
V. — Chez le hamster	41
VI. — Chez le furet	43
VII. — Chez les oiseaux	43
VIII. — Chez le chat	45
Autres animaux.	46
IX. — La maladie du singe	46

HISTOLOGIE PATHOLOGIQUE.	60
I. — Système nerveux	60
A. — Méninges.	60
B. — Tissu nerveux.	66
II. — Poumons	69
III. — Foie	71
IV. — Autres organes	73

CARACTÈRES DE L'AGENT PATHOGÈNE.	77
--	----

CIRCULATION ET DISTRIBUTION DU VIRUS	85
--	----

L'IMMUNITÉ DANS LA MALADIE D'ARMSTRONG CHEZ L'ANIMAL.	94
---	----

LA MALADIE D'ARMSTRONG CHEZ L'HOMME

LA MALADIE EXPÉRIMENTALE DE L'HOMME.	101
Virus d'Armstrong et vaccination amarile	101
Transmission du virus d'Armstrong à l'homme	105
LA MALADIE D'ARMSTRONG EN PATHOLOGIE HUMAINE.	113
Preuves bactériologiques	113
1° Inoculation des produits pathologiques aux animaux réceptifs.	113
2° Recherches sérologiques.	121
Tableau clinique de la maladie d'Armstrong	125
I. — Formes à type de méningite lymphocytaire	126
Maladie d'Armstrong et méningites lymphocytaires.	130
II. — Formes myélitiques et encéphalo-myélitiques.	133
III. — Formes grippales et inapparentes.	134
Observations cliniques	135
I. — Maladie d'Armstrong à forme de méningite lymphocytaire.	135
A. — Observations comportant des inoculations positives.	135
B. — Observations ne comportant que des recherches sérologiques	141
II. — Formes myélitiques et encéphalo-myélitiques.	147
DIAGNOSTIC.	150
CONCLUSION	153
BIBLIOGRAPHIE.	155

